



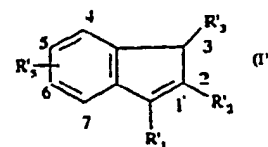
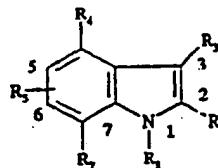
## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 209/12, A61K 31/40, C07D 209/16, 498/06, 471/06, 209/08</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/00860</b>
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/00959</b>		(43) Date de publication internationale: <b>9 janvier 1997 (09.01.97)</b>	
(22) Date de dépôt international: <b>20 juin 1996 (20.06.96)</b>			
(30) Données relatives à la priorité: <b>95/07438 21 juin 1995 (21.06.95) FR</b>			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</b>			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardiès, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). BARTH, Francis [FR/FR]; 65, rue Jacques-Brel, F-34070 Montpellier (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl-von-Linné, F-34000 Montpellier (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). OUSTRIC, Didier [FR/FR]; Cité Saint-Michel, Bâtiment J, 8, avenue Pompignane, F-34000 Montpellier (FR). BELL, Malcolm, R. [US/US]; R.D. 1, Box 156A, East Greenbusch, NY 12061 (US). D'AMBRA, Thomas, E. [US/US]; 14 Woodside Court, Wynantskill, NY 12198 (US). PHILION, Richard, E. [US/US]; 151 Ridge View Drive, Pottstown, PA 19464 (US).</b>		(81) Etats désignés: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b>	
		Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avec revendications modifiées.	

(54) Title: **CB<sub>2</sub> RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS**(54) Titre: **COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB<sub>2</sub>**

## (57) Abstract

The use of human CB<sub>2</sub> receptor-specific agonists of formula (I) or (I') for preparing immunomodulating drugs is disclosed. In formulae (I) and (I'), R<sub>1</sub> is a group selected from -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>, -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z and -COR<sub>8</sub>; R<sub>1</sub> is a -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> group; R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub>' are hydrogen, halogen or C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>3</sub> is hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl or a group selected from -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> and -COR<sub>8</sub>; R<sub>3</sub> is a -CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub> group; R<sub>4</sub> has one of the meanings given for R<sub>5</sub> or is a -COR<sub>8</sub> group; R<sub>5</sub> is hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, a halogen atom, a CF<sub>3</sub> group, an OCF<sub>3</sub> group or C<sub>1-4</sub> alkylthio; R<sub>5</sub>' has one of the meanings given for R<sub>5</sub> and is in the 5 or 6 position of the indene ring; R<sub>6</sub> is hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>6</sub>' is C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sub>7</sub> has one of the meanings given for R<sub>5</sub> or R<sub>7</sub> and R<sub>9</sub> together form a -Y-CH<sub>2</sub>- group attached to the indole ring in the 7 position by a group Y; R<sub>8</sub> is phenyl substituted one to four times by a substituent selected from halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl or C<sub>1-4</sub> alkoxy; a polycyclic ring selected from naphth-1-yl, naphth-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, anthryl, benzofuryl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic rings optionally being substituted once or twice by a substituent selected from C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, C<sub>1-4</sub> alkylthio, halogen, cyano, hydroxyl, trifluoromethyl and imidazol-1-yl; R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> together are a group selected from -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>- and -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>-, wherein the carbon atom substituted by R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> is attached to the nitrogen atom; R<sub>11</sub> is C<sub>1-4</sub> alkyl; or R<sub>11</sub> and R<sub>6</sub>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl; each of R<sub>12</sub> and R<sub>13</sub> is independently hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl; n is 2, 3, 4 or 5; p is 2 or 3; Z is a methyl group or a halogen atom; and Y is a methylene group or an oxygen atom.



(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs de formules (I) ou (I'), dans lesquelles: R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>; -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z et -COR<sub>8</sub>; R<sub>1</sub> représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>; R<sub>2</sub> et R<sub>2</sub>' représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> et -COR<sub>8</sub>; R<sub>3</sub> représente le groupe -CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub>; R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ou représente un groupe -COR<sub>8</sub>; R<sub>5</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe OCF<sub>3</sub>, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio; R<sub>5</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> et est en position 5 ou 6 du cycle indène; R<sub>6</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; R<sub>6</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; R<sub>7</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>9</sub> constituent ensemble un groupe -Y-CH<sub>2</sub>- lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y; R<sub>8</sub> représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi: un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy; un polycycle choisi parmi un naph-1-yle, un naph-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronaph-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronaph-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2,3,4-, ou 8-quinolye, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi: un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle; R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>- et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> est lié à l'atome d'azote; R<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholia-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle et pyrrolidin-1-yle; R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle; n est 2,3,4 ou 5; p est 2 ou 3; Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène; Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

## COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB2

La présente invention a pour objet l'utilisation de composés agonistes sélectifs du  
5 récepteur CB<sub>2</sub> humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.  
L'invention a également pour objet des nouveaux composés agonistes du récepteur CB<sub>2</sub>  
humain et les compositions pharmaceutiques les contenant ainsi que les procédés pour  
leur obtention.

Le  $\Delta^9$ -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In  
10 Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des  
cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire  
[HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159-164]. La plupart des études in  
vitro ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des  
15 réponses prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les  
mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49-56, Schwartz, H. et  
al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107-115], l'inhibition de l'activité des cellules T  
cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465-477], l'inhibition  
de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNF $\alpha$  [Arata, S. et al.,  
20 Life Sci. (1991) 49, 473-479 ; Fisher-Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267,  
1558-1565], l'inhibition de l'activité cytolytique et de la production de TNF $\alpha$  des grands  
lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99-108]. Dans  
certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la  
bioactivité de l'interleukine-1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées  
25 cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNF $\alpha$  [Zhu et al.,  
J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994) 54,  
1281-1289].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques  
de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology  
30 (1988), 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and  
Experimental Therapeutics (1985), 234, 784-791 ; Kaminski et al., Molecular  
Pharmacology (1992), 42, 736-742 ; Munro et al., Nature (1993), 365, 61-65).

Les effets centraux relèvent d'un premier type de récepteur de cannabinoïdes (CB<sub>1</sub>) qui  
est présent dans le cerveau. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61-65] ont  
35 cloné un second récepteur de cannabinoïdes couplé à la protéine G, appelé CB<sub>2</sub>, qui est  
seulement présent à la périphérie et plus particulièrement sur les cellules d'origine

immune. La présence de récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub> sur les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes connus jusqu'à présent sont des agonistes mixtes, c'est-à-dire qu'ils agissent aussi bien sur les récepteurs centraux (CB<sub>1</sub>) que sur les récepteurs périphériques (CB<sub>2</sub>). Il en résulte que si l'on veut traiter le système immunitaire avec les agonistes connus des récepteurs aux cannabinoïdes, on a toujours un effet secondaire non négligeable, qui est l'effet psychotrope.

Les brevets suivants décrivent des agonistes non sélectifs : EP 0 570 920, WO 94-12466 qui décrit l'anandamide, US 4 371 720 qui décrit le CP 55940.

Par ailleurs, le récepteur CB<sub>2</sub> n'étant connu que depuis 1993, les nombreux brevets concernant des composés cannabinoïdes ne donnent aucune indication sur leur sélectivité. Parmi ces brevets, on peut citer notamment les brevets US 5 081 122, US 5 292 736, US 5 013 387, EP 0 444 451 qui décrivent des composés ayant une structure indolique ou indénique.

D'autres dérivés d'indole à activité cannabinoïde sont décrits dans J.W. Huffman et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 4, 563.

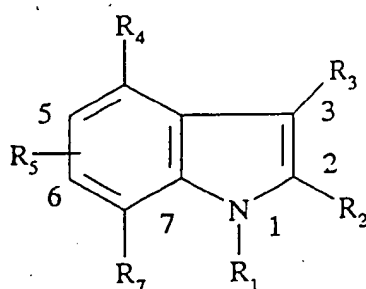
On a maintenant trouvé que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain ayant une affinité élevée pour ledit récepteur sont de puissants immunomodulateurs qui peuvent être utilisés sans risque de l'effet secondaire indiqué ci-dessus.

Dans la présente description, on désigne par "affinité élevée pour le récepteur CB<sub>2</sub> humain" une affinité caractérisée par une constante d'affinité inférieure ou égale à 10 nM et par "spécifique" les composés dont la constante d'affinité pour le récepteur CB<sub>2</sub> est au moins 30 fois inférieure à la constante d'affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> et pour lesquels la constante d'affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> est supérieure ou égale à 100 nM. De plus, la spécificité des composés de l'invention se manifeste également vis-à-vis d'autres récepteurs ; les composés de l'invention ont en effet une constante d'inhibition pour des récepteurs humains autres que les récepteurs aux cannabinoïdes supérieure à 1 µM.

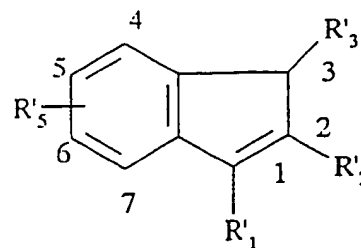
Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.

A titre d'exemples d'agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> qui conviennent aux fins de l'invention on peut citer les composés de formules (I) et (I') ci-après.

Les composés qui conviennent aux fins de l'invention sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après, sous la forme d'énantiomères purs ou sous la forme de racémiques :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- 5 -  $R_1$  représente un groupe choisi parmi les groupes  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ;  
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  et  $-\text{COR}_8$  ;
- $R'_1$  représente le groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou le groupe  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- $R_2$  et  $R'_2$  représentent l'hydrogène, un halogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R_3$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes
- 10  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ;  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  et  $-\text{COR}_8$  ;
- $R'_3$  représente le groupe  $=\text{CR}_6\text{R}_8$  ;
- $R_4$  a l'une des significations données pour  $R_5$  ou représente un groupe  $-\text{COR}_8$  ;
- $R_5$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$ , un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- 15 -  $R'_5$  a l'une des significations données pour  $R_5$  et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- $R_6$  représente l'hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R'_6$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R_7$  a l'une des significations données pour  $R_5$  ou bien  $R_7$  et  $R_9$  constituent ensemble
- 20 un groupe  $-\text{Y}-\text{CH}_2-$  lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- $R_8$  représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle et un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un
- 25 benzothièn-3-yle, un 2-, 3-, 4- ou 8-quinolyne, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;

- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>- et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> est lié à l'atome d'azote ;
- R'<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle
- 5 ou bien R'<sub>11</sub> et R'<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle et pyrrolidin-1-yle ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 - n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;
- à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub>
- 15 représente le groupe -COR<sub>8</sub> et que :
  - \* lorsque R<sub>1</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>3</sub> représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ;
  - \* lorsque R<sub>3</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les
  - 20 groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z ; R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> et au moins l'un des groupes R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> représente l'hydrogène ;
  - \* lorsque R<sub>4</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les
  - 25 groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- Parmi les composés de formule (I) et (I'), on préfère ceux dans lesquels R<sub>2</sub> ou R'<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.
- Des composés de formules (I) et (I') préférés comprennent également ceux dans lesquels
- 30 R<sub>8</sub> représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- Les composés de formules (I) et (I') dans lesquels R<sub>5</sub> ou R'<sub>5</sub> représente l'hydrogène sont également des composés préférés selon l'invention.
- 35 De même, les composés de formules (I) et (I') dans lesquelles -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle sont également des composés préférés.

Des composés de formule (I) particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R<sub>8</sub> représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ;
- -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> étant tels que définis précédemment.

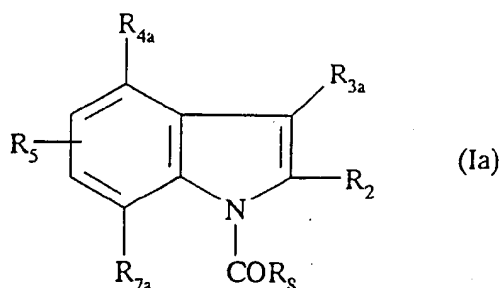
Des composés de formule (I') particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R'<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R<sub>8</sub> représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'<sub>5</sub> représente l'hydrogène ;
- -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'<sub>1</sub> et R'<sub>3</sub> étant tels que définis précédemment.

Parmi les composés de formules (I) et (I') ci-dessus, ceux dans lesquels R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont un groupe méthyle, sont tout particulièrement préférés.

- Les composés de formule (I) sont des dérivés d'indoles substitués en position 1, 3 ou 4 par un groupe acyle (-COR<sub>8</sub>). Selon la position du groupe acyle, les composés de formule (I) peuvent être divisés en trois sous-familles de composés répondant respectivement aux formules (Ia), (Ib) et (Ic) ci-après.

Les indoles acylés en position 1 sont les composés de formule (Ia) :

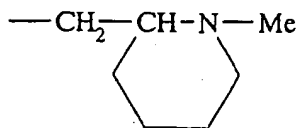
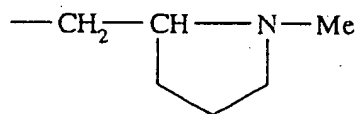
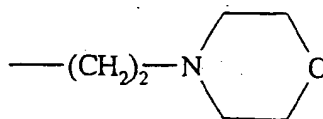


dans laquelle :

- 5 -  $R_{3a}$  représente le groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou le groupe  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- $R_{4a}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- $R_{7a}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- 10 -  $R_2, R_5, R_8, R_6, R'_6, R_{10}, R_{11}$  et  $R'_{11}$  sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ia) préférés sont les composés dans lesquels :

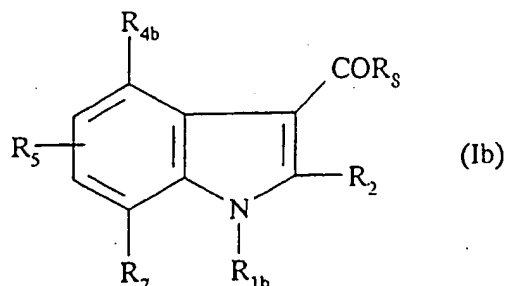
- $R_2$  est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- 15 -  $R_{3a}$  est l'un des groupes ci-après :



-  $R_{4a}, R_5, R_{7a}$  sont chacun l'hydrogène.



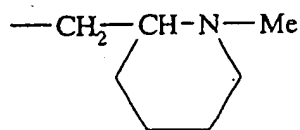
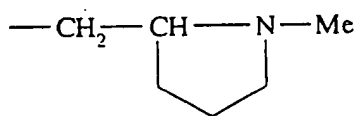
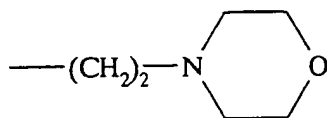
Les indoles acylés en position 3 sont les composés de formule (Ib) :



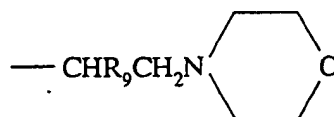
dans laquelle :

- 5 -  $R_{1b}$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ,  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  ;
- $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_6$ ,  $R'_{11}$ ,  $n$ ,  $Z$ ,  $R_7$  et  $R_8$  étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).
- 10 Les dérivés d'indole de formule (Ib) préférés sont les composés dans lesquels :

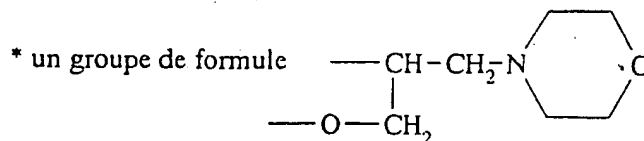
- $R_{1b}$  représente un groupe choisi parmi :



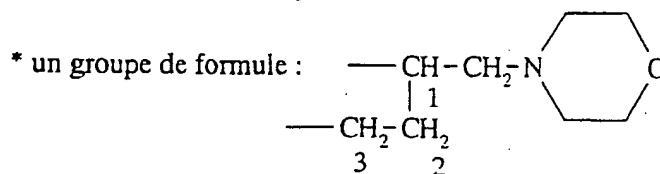
- 15 ou bien  $R_{1b}$  représente un groupe :



dans lequel  $R_9$  forme avec  $R_7$ , un groupe  $-Y-CH_2-$  dans lequel  $Y$  est O ou  $-CH_2-$  de telle sorte que  $R_{1b}$  représente :



dans lequel l'oxygène est lié en position 7 de l'indole ; ou



5

dans lequel le carbone  $C_3$  est lié en position 7 de l'indole ;

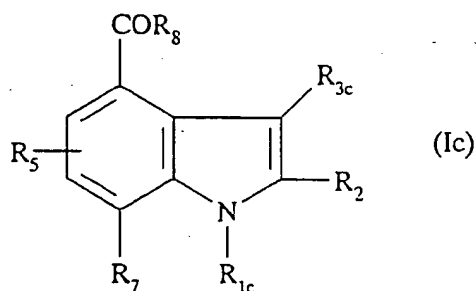
–  $R_2$  représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;

–  $R_8$  représente un groupe naph-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naph-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;

10

–  $R_{4b}$ ,  $R_5$  et  $R_7$  sont tels que définis précédemment.

Les indoles acylés en position 4 sont les composés de formule (Ic) :



15 dans laquelle :

–  $R_{1c}$  représente un groupe de formule  $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ,  $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ,  $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$  ou  $-(CH_2)_nZ$  ;

–  $R_{3c}$  représente l'hydrogène ou un  $(C_1-C_4)$ alkyle ;

–  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{11}$ ,  $n$  et  $z$  sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

20

Les dérivés d'indole de formule (Ic) préférés sont les composés dans lesquels :

–  $R_{3c}$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène ;

–  $R_{1c}$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  étant tels que définis précédemment.

Des composés particulièrement préférés de formule I sont :

- \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
- \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

- 5 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

Les composés de formules (I) et (I') selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de synthèse faisant appel notamment à des étapes d'addition d'un groupe alkylamino, d'acylation et de cyclisation bien connues de l'homme du métier.

- Des procédés particulièrement appropriés pour l'obtention des composés de l'invention sont décrits par exemple dans les brevets NL 73 09 094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 et US 4 581 354.

Ces procédés sont rappelés brièvement ci-après.

Ainsi les composés de formule (Ia) peuvent être obtenus par le procédé A représenté sur le Schéma I ci-après.

- 15 Ce procédé A, qui est décrit dans le brevet NL 73 09 094 consiste :

1/ à faire réagir une hydrazine de formule (1) avec une cétone de formule  $R_2COCH_2R_{3a}$  dans laquelle  $R_2$  et  $R_{3a}$  sont tels que définis précédemment pour former un composé de formule (2) ;

- 2/ à acyler le composé de formule (2) ainsi obtenu pour former un composé de formule (Ia) ;

3/ à transformer éventuellement le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- L'étape 1/ du procédé A est une réaction de Fischer, qui est avantageusement réalisée dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acide acétique en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique glacial, le chlorure de zinc et à une température comprise entre 20°C et 150°C.

- L'étape 2/ du procédé A est une réaction d'acylation qui est avantageusement effectuée avec un halogénure d'acide de formule  $R_gCOX$ , en présence d'une base, telle qu'un hydroxyde, un hydrure, un amidure ou un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique inerte. Des solvants organiques appropriés pour ce type de réaction sont par exemple, le toluène, le xylène, le DMF. La réaction peut être effectuée entre 0° C et le point d'ébullition du solvant utilisé.

Les composés de formule (Ia) peuvent aussi être obtenus par le procédé A<sub>1</sub> représenté sur le schéma II.

- 35 Ce procédé A<sub>1</sub> consiste :

1/ à faire réagir un composé de formule (3) successivement avec un hydrure de métal alcalin, tel que par exemple l'hydrure de sodium puis avec  $\text{NH}_2\text{Cl}$  pour former l'hydrazine substituée de formule (4) ;

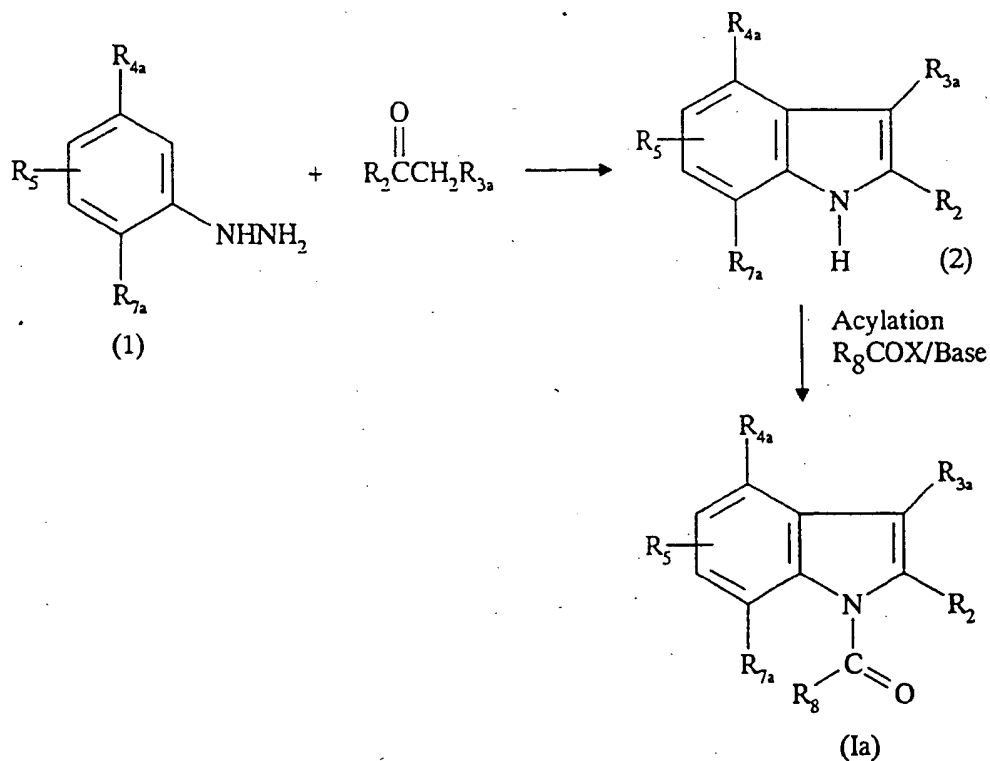
2/ à faire ensuite réagir l'hydrazine ainsi obtenue avec une cétone de formule  $\text{R}_2\text{COCH}_2\text{R}_{3a}$  pour former par cyclization un composé de formule (1a) ;

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (1a) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

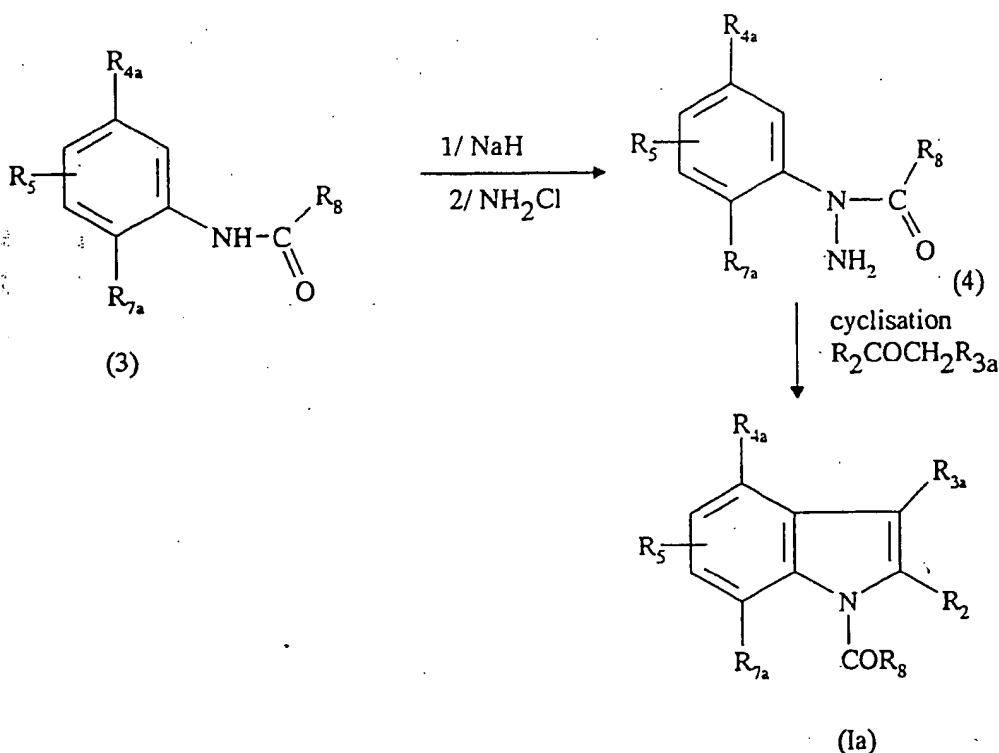
L'étape 1/ du procédé  $\text{A}_1$  est avantageusement réalisée dans un solvant inerte, tel que par exemple l'éther éthylique ou le THF, à la température de  $25^\circ\text{C}$ .

L'étape 2/ du procédé  $\text{A}_1$  est une cyclisation qui est réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour l'étape 1/ du procédé A.

# SCHEMA I (PROCEDE A)



SCHEMA II  
(PROCEDE A<sub>1</sub>)



- 5 Les composés de formule (1b) dans laquelle  $\text{R}_{1b}$  est un groupe choisi parmi  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  peuvent être obtenus par le procédé B/ représenté sur le schéma III ci-après.
- Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 4 581 354, consiste :
- 1/ à faire réagir un dérivé d'indole de formule (5), convenablement substitué en position
- 10 2 par un groupe  $\text{R}_2$  tel que défini précédemment avec un halogénure de formule  $\text{XCH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  dans laquelle  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}'_{11}$ ,  $n$  et  $\text{Z}$  sont tels que définis précédemment et  $\text{X}$  représente un atome d'halogène, par exemple le chlore, le brome ou l'iode, pour former un composé de formule (6) dans laquelle  $\text{R}_{1b}$  est le groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$
- 15 ou  $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  ;
- 2/ à soumettre le composé de formule (6) ainsi obtenu à une acylation avec un halogénure d'acide de formule  $\text{R}_8\text{-CO-X}$  dans laquelle  $\text{X}$  est un halogène, par exemple le chlore ou le brome et  $\text{R}_8$  est tel que défini précédemment pour former un composé de formule (1b).

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ib) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé B est avantageusement réalisée en présence d'une base dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction.

- 5 A titre d'exemple de base, on peut utiliser un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydrure, tel que l'hydrure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de potassium. On préfère utiliser tout particulièrement l'hydroxyde de potassium.

- 10 Comme solvants, on peut utiliser par exemple le toluène, le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ce dernier étant préféré. La réaction est réalisée entre 0° C et la température d'ébullition du solvant.

De façon, particulière lorsque  $R_{1b}$  représente un groupe  $(CH_2)_nZ$  on peut également effectuer la réaction en présence de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA-1).

- 15 L'étape 2/ du procédé B est une acylation par réaction de Friedel et Crafts, réalisée en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium dans un solvant inerte tel que le dichloro-1,2-éthane ou le disulfure de carbone. La réaction d'acylation peut également s'effectuer en présence d'un acide de Lewis tel que le dichlorure d'éthylmagnésium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1995, 38, 3094.

- 20 Selon une variante de l'étape 1/ du procédé B (procédé B') on peut également préparer le composé de formule (6) en suivant les trois étapes représentées sur le schéma III ci-après. Cette variante consiste à faire réagir une aniline de formule (9) avec une cétone de formule  $RSCH_2COR_2$  dans laquelle R représente un méthyle ou un phényle, en présence d'hypochlorite de *tert*-butyle ( $tBuOCl$ ) selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 5495. Le composé (10) ainsi obtenu est ensuite alkylé dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B pour obtenir le composé de formule (11). On élimine ensuite le groupe sulfuré par réaction avec le nickel de Raney ou par réaction avec l'acide 2-mercaptobenzoïque dans l'acide trifluoroacétique selon le procédé décrit dans Tetrahedron Lett., 1993, 34 (13), 2059-  
25 2062 pour obtenir le composé de formule (6).

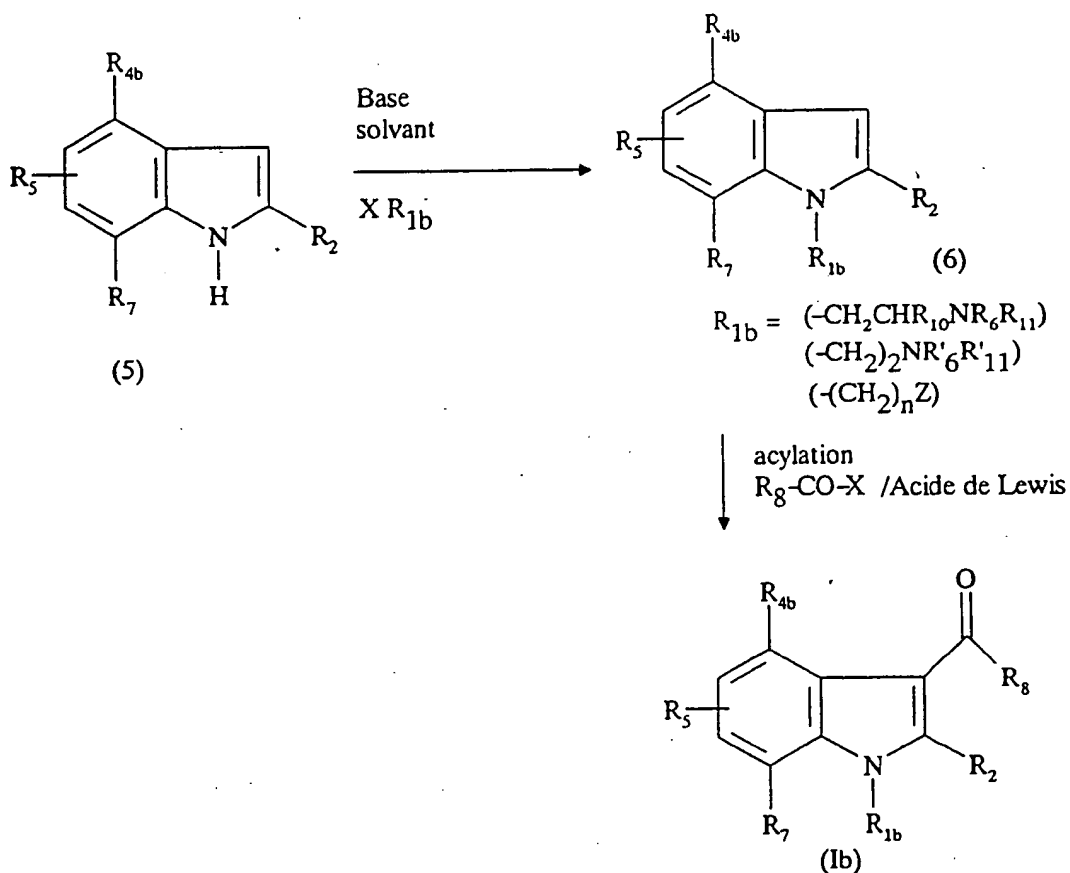
- 30 Selon une variante également décrite dans le brevet US 4 581 354 (Procédé B<sub>1</sub> représenté sur la Schéma IV) on procède d'abord à une acylation du composé (5) par réaction avec un halogénure de méthylmagnésium et un halogénure d'acide de formule  $R_gCOX$  dans l'éther pour former le composé (7), puis on procède à l'addition du substituant  $R_{1b}$  par réaction du composé (7) avec un halogénure  $XR_{1b}$  en présence d'une

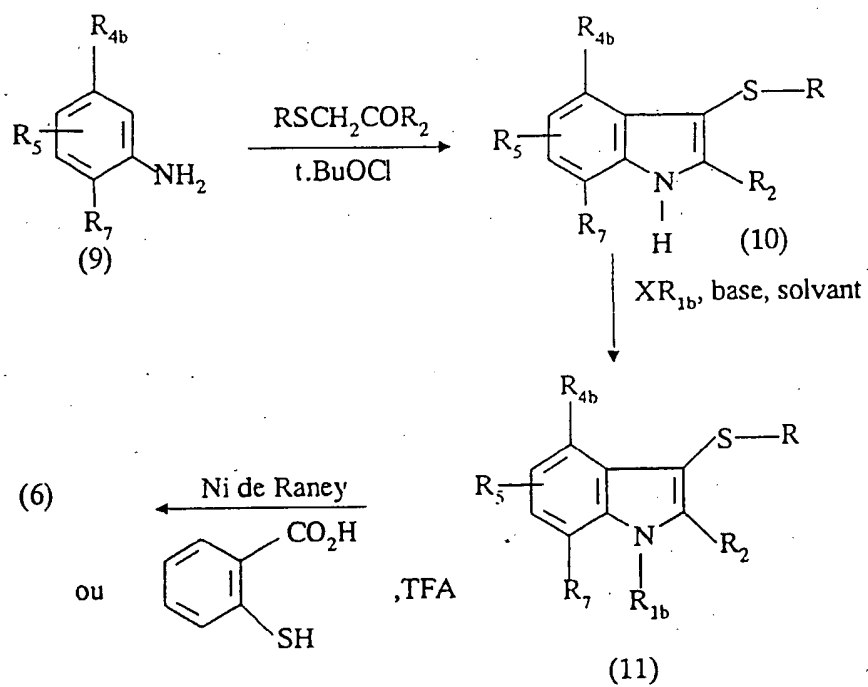
base dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 1/ du procédé B.

- 5 Selon une autre variante décrite dans le brevet EP 0 444 451 (Procédé B<sub>2</sub> représenté sur le schéma V), on traite le composé (5) en utilisant une base, telle que l'hydruide de sodium ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, puis on le fait réagir avec le chlorure de mésyle pour donner le composé (8). On procède alors à l'addition du substituant R<sub>1b</sub> par réaction du composé (8) avec une hydroxylalkylamine de formule R<sub>1b</sub>OH. Le composé (6), ainsi obtenu, subit en dernier lieu une acylation pour donner le composé Ib.

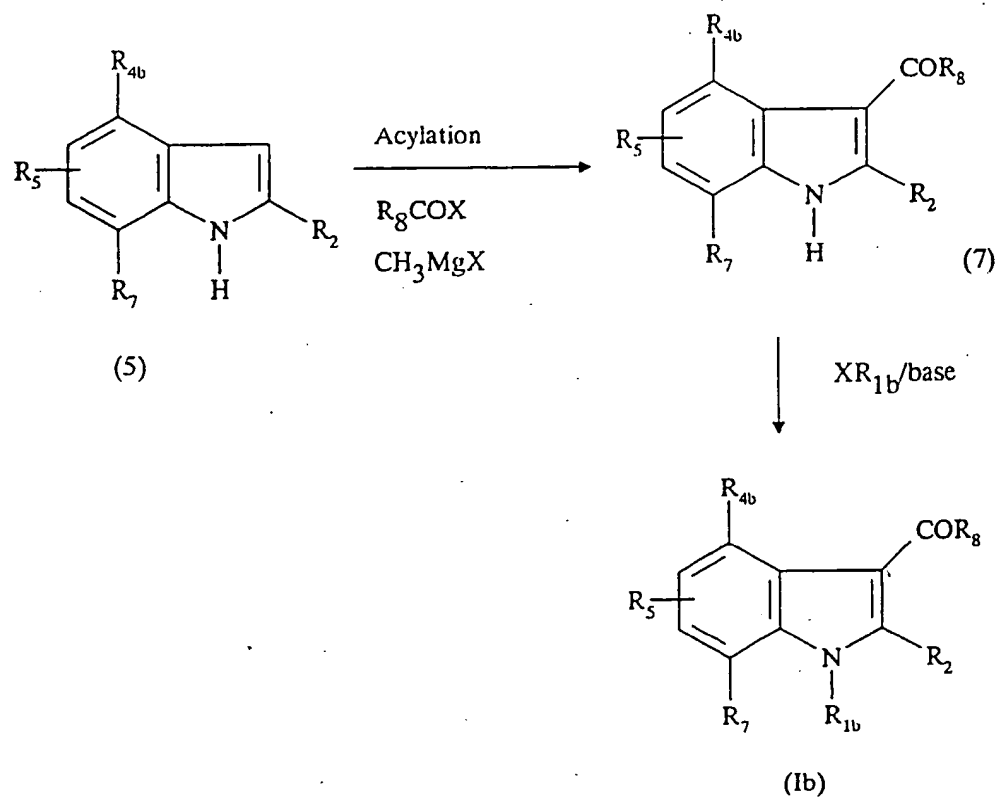
10

### SCHEMA III (PROCEDE B)

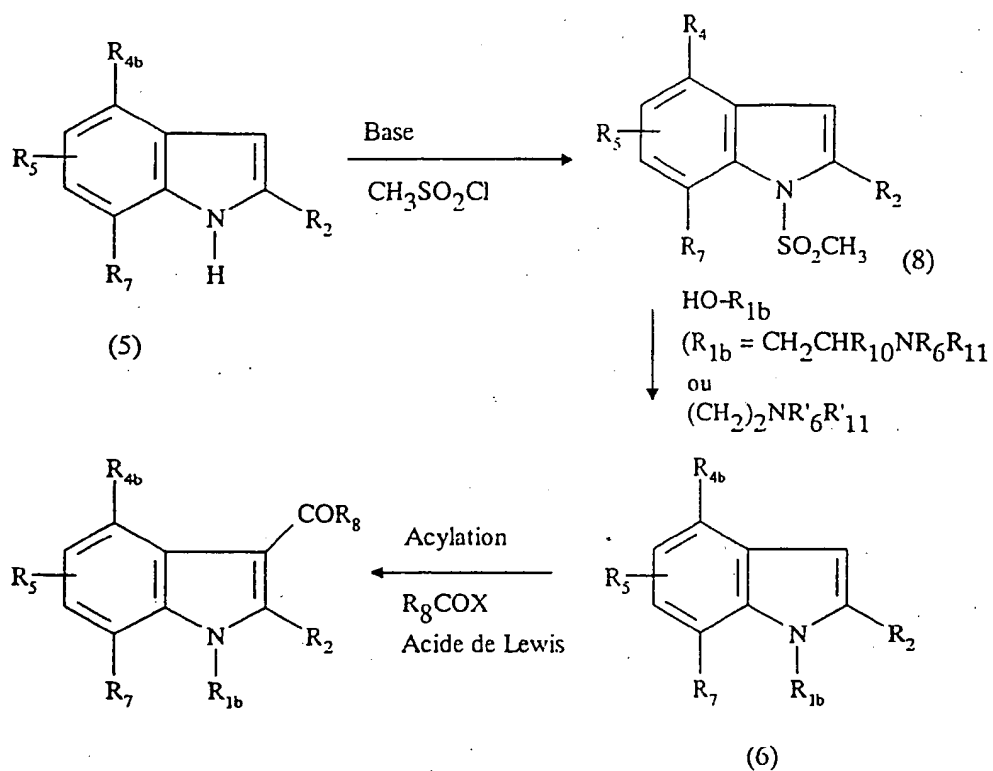


SCHEMA III'  
(PROCEDE B')

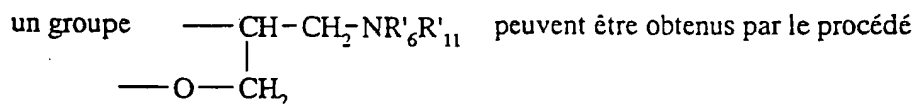


SCHEMA IV  
(PROCEDE B<sub>1</sub>)

SCHEMA V  
(PROCEDE B<sub>2</sub>)



- 5 Les composés de formule (Ib) dans laquelle R<sub>1b</sub> est un groupe -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et R<sub>9</sub> forme avec R<sub>7</sub> un groupe -CH<sub>2</sub>-O, de telle sorte que R<sub>1b</sub> représente :



- 10 B<sub>3</sub> représenté sur le schéma VI.

Ce procédé qui est décrit notamment dans les brevets US 5 109 135 et US 4 939 138, consiste à :

- 1/ à chauffer un mélange du composé (1) et de carbonate de potassium avec de l'épichlorhydrine afin d'obtenir le composé (2).  
15 2/ à faire réagir le composé (2) avec une amine appropriée de formule HNR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> pour donner le composé (3).  
3/ à oxyder le composé (3) pour obtenir le composé (4).

- 4/ à réduire puis cycliser le composé (4) en présence d'un catalyseur comme le platine pour donner le composé (5).
- 5/ à faire réagir le composé (5) avec un nitrite de métal alcalin dans un milieu aqueux acide à une température comprise entre 0°C et 10°C pour donner le composé (6).
- 5 6/ à réduire le composé (6) obtenu par l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou par un hydruure d'aluminium de métal alcalin comme l'hydruure d'aluminium et de lithium dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane (THF) à une température comprise entre 0° et la température d'ébullition du solvant utilisé.
- 10 A partir du composé (7) ainsi obtenu, il existe deux voies pour préparer les composés de formule (Ib), notées voies I et II.

La voie I consiste à :

- 7/ à préparer le composé (8) à partir du composé (7) en utilisant la synthèse d'indole de
- 15 Fisher c'est-à-dire en faisant réagir ce dernier composé avec une cétone de formule  $C_6H_5SCH_2COR_2$ . Cette réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 150° C dans un solvant organique inerte comme le méthanol en présence d'un catalyseur acide, comme l'acide sulfurique ou l'acide acétique glacial qui est généralement préféré.
- 8/ à éliminer le groupement thiophényle du composé (8), en chauffant ce dernier dans un
- 20 solvant organique en présence de Nickel de Raney à la température de reflux du solvant organique pour obtenir le composé (9).
- 9/ à obtenir le produit final (Ib) en faisant réagir le composé (9) avec un halogénure d'acide de forme  $R_8COCl$  en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium et dans un solvant organique inerte.

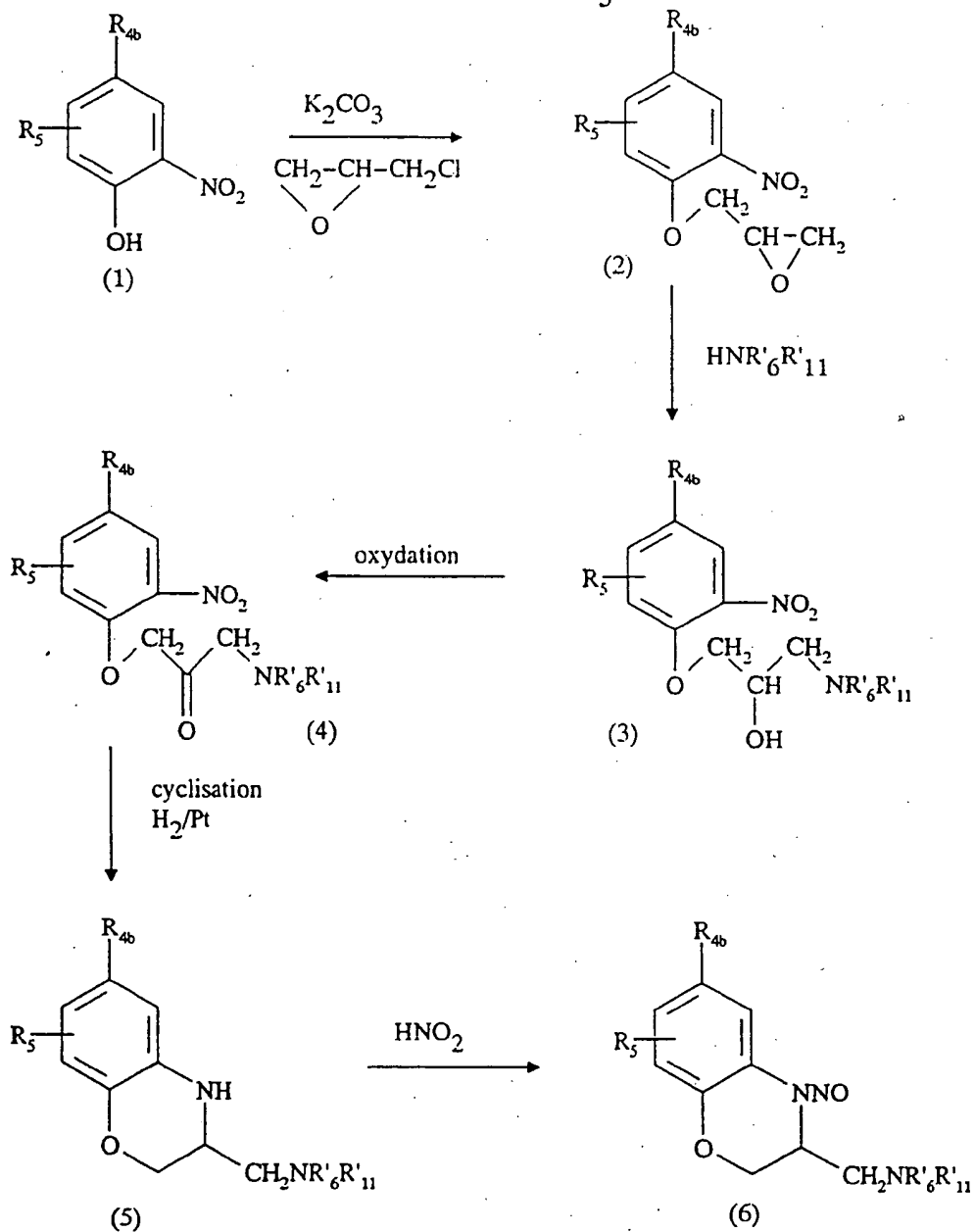
25

Voie II :

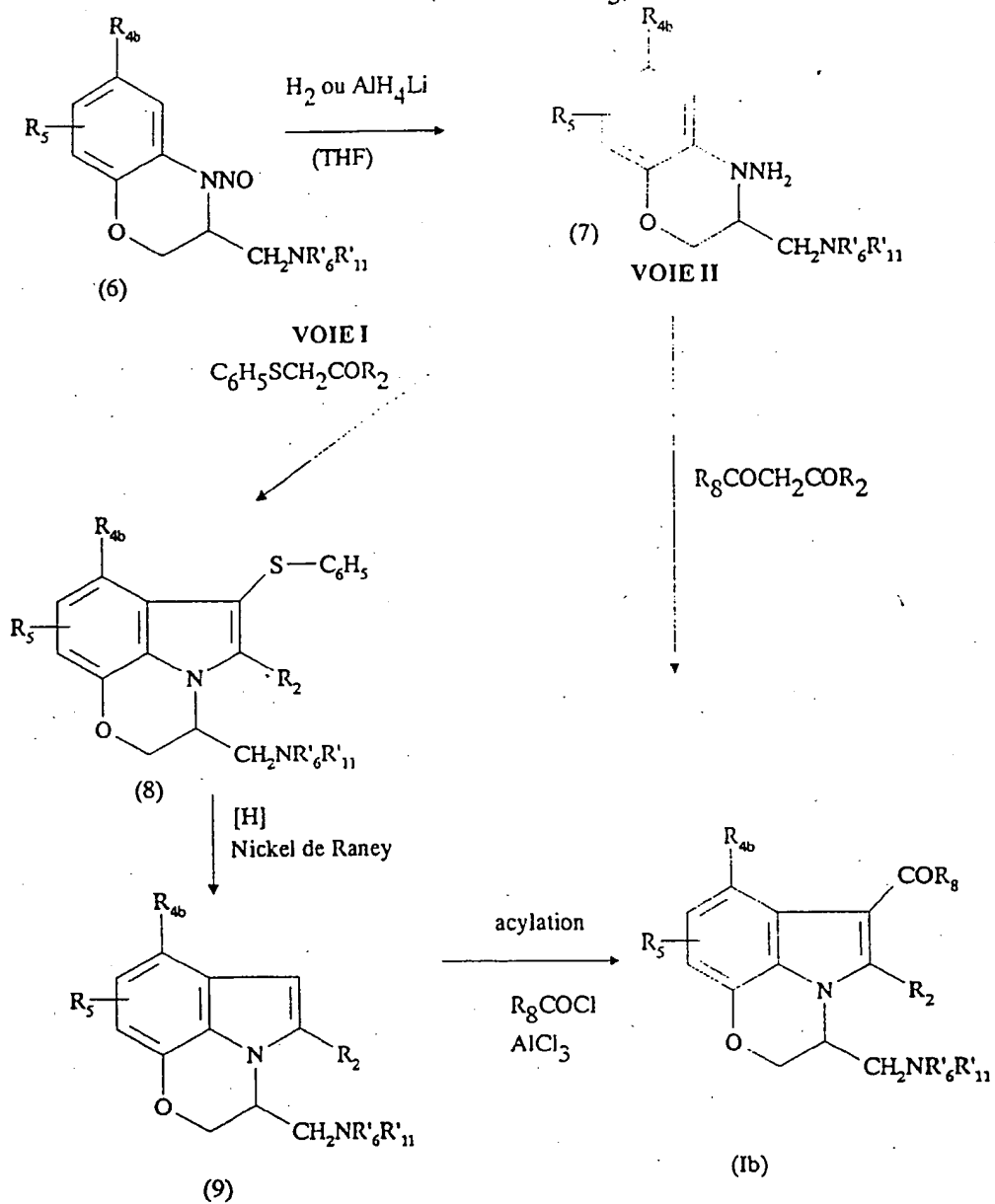
Cette voie est une façon directe de préparer le composé de formule Ib :

elle consiste à faire réagir le composé (7) avec une dicétone de formule  $R_8COCH_2COR_2$  en utilisant la réaction de Fischer décrite à l'étape 7/ de la voie I.

- 30 Pour obtenir le composé (Ib) sous forme optiquement pure, on effectue la résolution des énantiomères du composé (5), selon le procédé décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA VI  
PROCEDE B<sub>3</sub>

SUITE SCHEMA VI  
(PROCEDE B<sub>3</sub>)



Les composés de formule Ib dans laquelle  $R_{1b}$  est un groupe  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  et  $R_9$  forme avec  $R_7$  un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  de telle sorte que  $R_{1b}$  représente un groupe  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  peuvent être obtenus par le procédé  $B_4$  représenté sur le schéma VII.

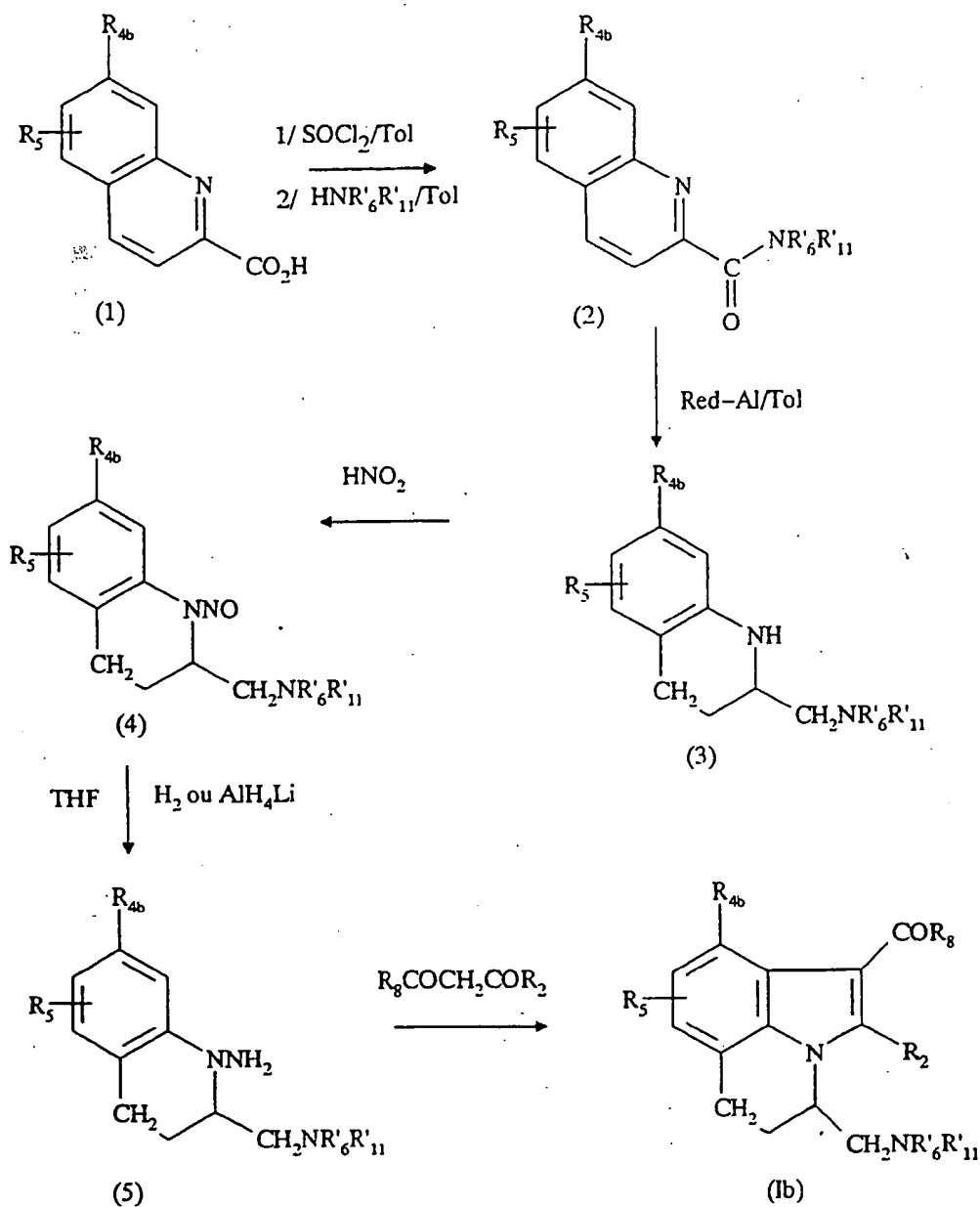
$$\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---NR}'_6\text{R}'_{11} \\ | \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \end{array}$$

Ce procédé consiste à :

- 5 1/ faire réagir l'acide quinaldique avec le chlorure de thionyle dans le toluène, puis à ajouter au mélange un composé de formule  $\text{HNR}'_6\text{R}'_{11}$  pour donner le composé (2).
- 2/ à réduire le composé (2) dans le toluène en présence d'un catalyseur Red. Al pour donner le composé (3), puis,
- 3/ à traiter le composé (3) comme dans le procédé précédent  $B_3$  (étape 5 et suivantes)
- 10 pour obtenir le composé de formule Ib.

Les deux premières étapes du procédé  $B_4$  sont décrites par Stanton et al (J. Med. Chem. (1983), 26, 986-989).

**SCHEMA VII**  
**(PROCEDE B<sub>4</sub>)**



Les composés de formule (Ic) dans laquelle  $R_{1c}$  représente un groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  et  $R_{2c}$  et  $R_{3c}$  sont l'hydrogène, peuvent être obtenus par le procédé C (schéma VIII).

Ce procédé, qui est décrit notamment dans les brevets US 4 840 950 et EP 0 278 265, consiste :

- 5 1/ à faire réagir un halogénure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle de formule (1) avec un composé de formule  $\text{R}_g\text{H}$  dans laquelle  $\text{R}_g$  est défini tel que précédemment, pour former un composé de formule (2),
- 2/ à faire réagir le composé de formule (2) ainsi obtenu avec le diméthyl acétal de diméthyl formamide pour donner le composé (3).
- 10 3/ à cycliser le composé de formule (3) ainsi obtenu pour former un composé de formule (4).
- 4/ à faire réagir le composé (4) ainsi obtenu avec un composé halogéné de formule  $\text{XR}_{1c}$  dans laquelle  $\text{R}_{1c}$  est tel que défini précédemment pour former le composé de formule
- 15 (5).

L'étape 1 du procédé C est une réaction de Friedel-Crafts qui est réalisée dans un solvant organique inerte tel que le dichlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium. Il est préférable d'apporter les réactifs ensemble à température ambiante puis de chauffer le mélange jusqu'au point d'ébullition du solvant.

- 20 L'étape 2 du procédé C est effectuée préférentiellement par chauffage sous reflux d'une solution de composé de formule (2) avec un excès de 2 à 4 moles de diméthyl acétal/diméthyl formamide dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le dioxane.

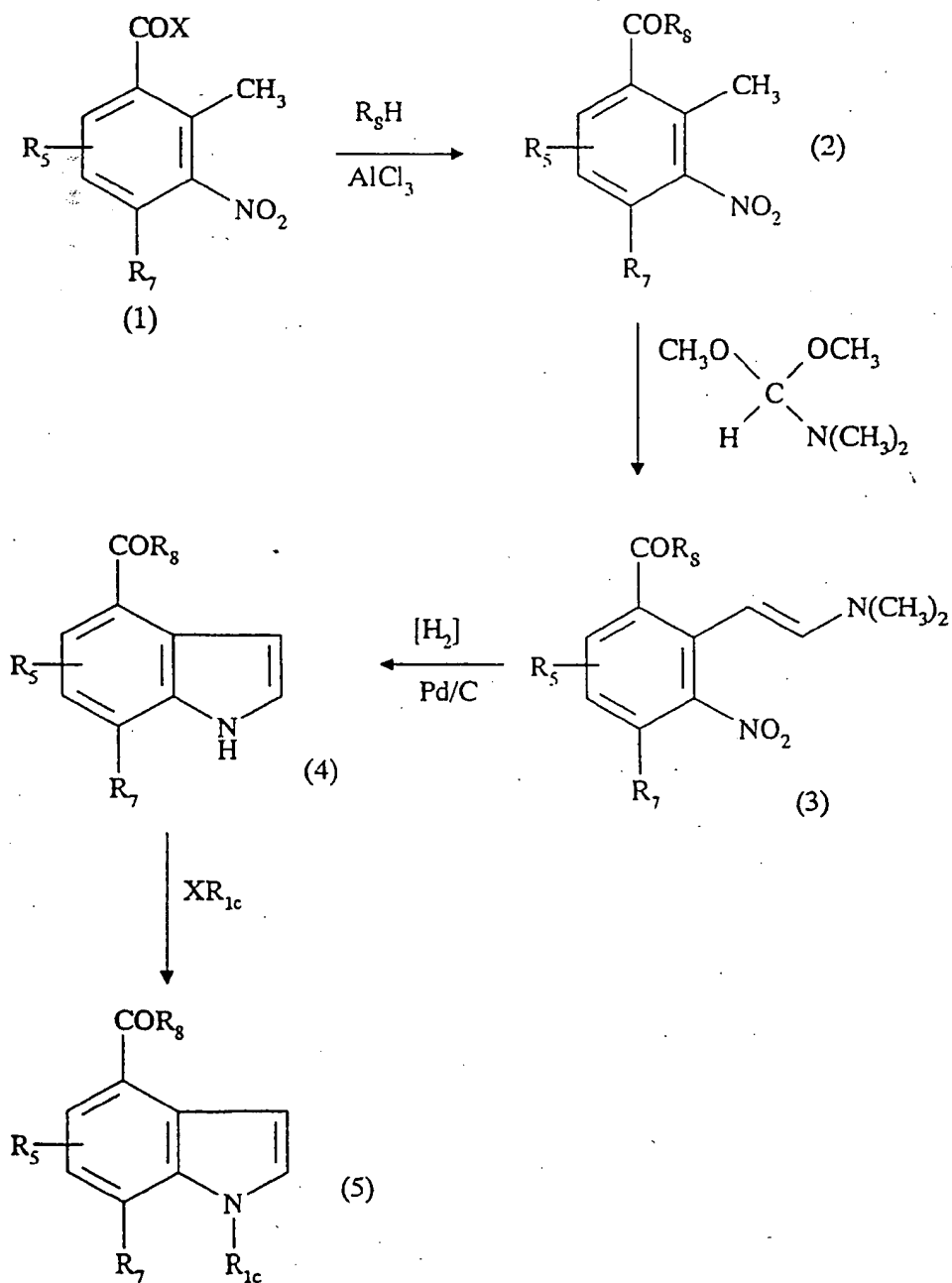
- L'étape 3 du procédé C est une réaction de cyclisation du composé (3) qui est
- 25 avantageusement réalisée dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol à température ambiante. La réaction est effectuée sous une pression en hydrogène de 50 à 100 p.s.i.g.. Les catalyseurs généralement utilisés pour ce type de réaction sont le Nickel de Raney et le palladium sur charbon.

- L'étape 4 du procédé C fait réagir le composé (4) avec le composé  $\text{XR}_{1c}$  approprié en
- 30 présence d'une base forte, telle qu'un hydrure de sodium. La réaction est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte tel que le DMF à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.



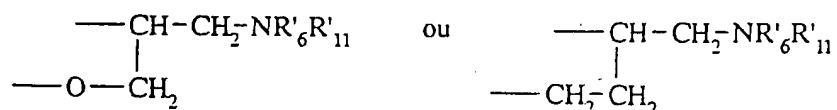
SCHEMA VIII  
(PROCEDE C)

5



Les composés de formules Ib et Ic, respectivement indoles acylés en position 3 et en position 4 dans lesquelles  $R_{1b}$  et  $R_{1c}$  représentent le groupe  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ,  $R_7$  et  $R_9$  forment un groupe  $-\text{Y}-\text{CH}_2-$  dans lequel Y est O ou  $-\text{CH}_2-$  de telle sorte que  $R_{1b}$  et  $R_{1c}$  représente :

5



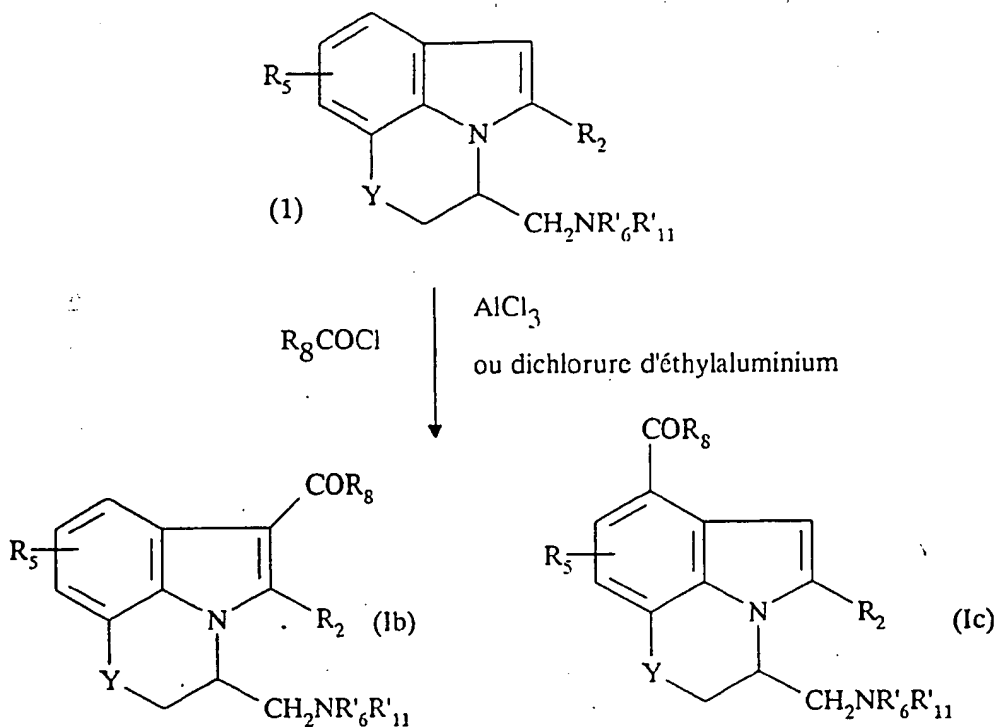
peuvent être obtenus par le procédé  $C_1$  schéma IX.

10 Ce procédé consiste à acyler le composé (1) avec un halogénure d'acide  $\text{R}_8\text{COCl}$  en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium en excès ou le dichlorure d'éthylaluminium. On obtient les indoles acylés en position 3 et 4 qui sont ensuite séparés.

15 Les composés de formule (Ic) dans laquelle  $\text{R}_{3c}$  est un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle peuvent être obtenus par le procédé  $C_2$  schéma X qui consiste à acyler les composés de formule (1') en utilisant les conditions opératoires du procédé B de façon modérée.

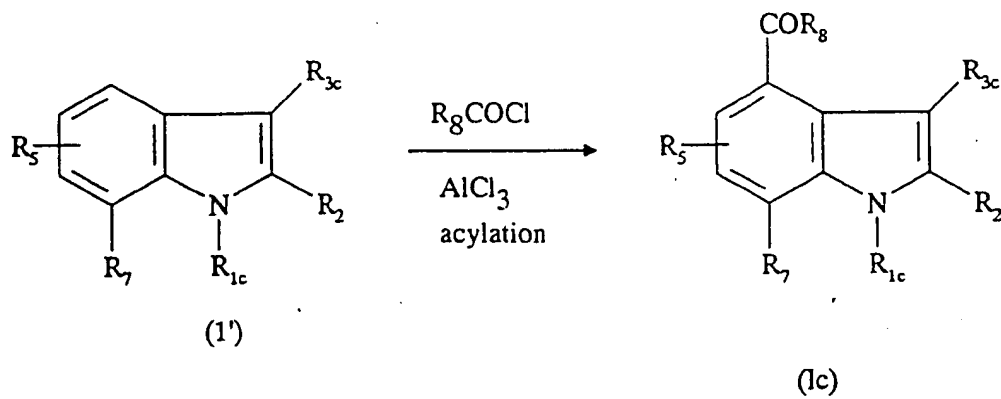
Le procédé  $C_1$  pour lequel Y est O est décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA IX  
(PROCEDE C<sub>1</sub>)



5

SCHEMA X  
(PROCEDE C<sub>2</sub>)



10

Les composés de formule (I') peuvent être obtenus par le procédé D représenté sur le schéma XI.

Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 5 292 736, consiste :

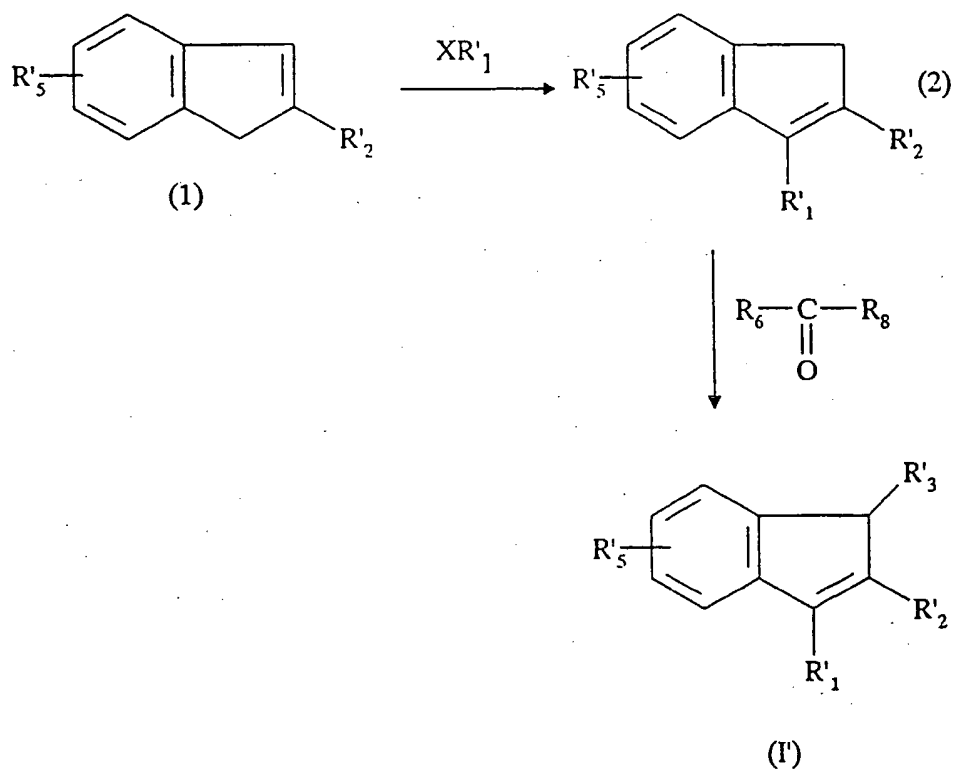
1/ à traiter un indène de formule (1) avec une base forte telle que le n-butyllithium sous atmosphère inerte et dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, puis à faire réagir le composé obtenu avec un halogénure approprié de formule  $\text{XR}'_1$ , en proportion équimolaire, à une température comprise entre 0° C et la température d'ébullition du mélange et sous une atmosphère inerte pour donner le composé (2).

2/ à traiter le composé (2) par une base forte telle que le méthylate de sodium puis à faire réagir ledit composé avec une cétone ou un aldéhyde appropriée de formule  $\text{R}_6\text{CR}_8$  pour donner le composé (I'). Cette réaction est menée

avantageusement dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

# SCHEMA XI

## (PROCEDE D)



\*  $\text{R}'_3 = \text{CR}_6\text{R}_8$

\*  $R'_1 = \text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou  $(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$

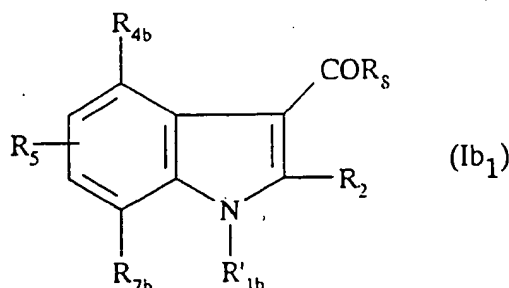
Les énantiomères des composés de formules (I) et (I') peuvent être obtenus selon les procédés classiques bien connus de l'homme de l'art.

- 5 Parmi les composés de formules (I) et (I') décrits ci-dessus, les composés de formules (Ia) et (Ic) tels que définis précédemment ainsi que les composés de formules (Ib<sub>1</sub>) et (Ib<sub>2</sub>), (Ib<sub>3</sub>) et (I'a) ci-après sont nouveaux et constituent un autre objet de l'invention :

Ces composés sont :

A/ les composés de formule (Ib<sub>1</sub>) :

10

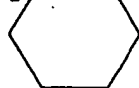


dans laquelle :

- $R'_{1b}$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- 15 -  $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;
- $R_{7b}$  représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;
- $R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11}$  et  $R'_{11}$  étant tels que définis précédemment pour les
- 20 composés de formule (I)

à la condition que :

1/ lorsque  $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  représente le groupe  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_3$  ;  $R_{4b}, R_5$  et  $R_{7b}$  sont l'hydrogène et  $R_2$



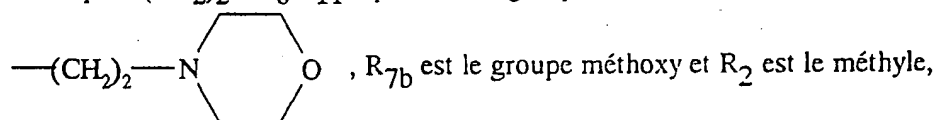
est l'hydrogène ou le groupe méthyle, alors  $R_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

2/ lorsque  $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  représente le groupe  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_3$  ;  $\text{R}_{4b}$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_{7b}$  sont l'hydrogène et



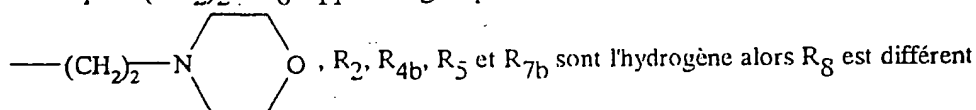
$\text{R}_2$  est le méthyle, alors  $\text{R}_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  représente le groupe



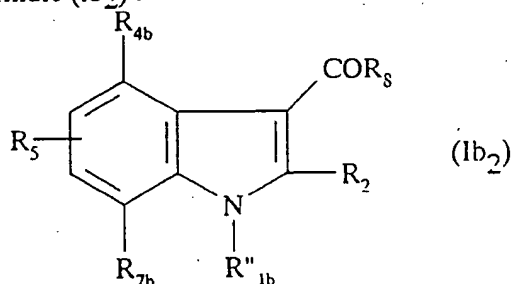
$\text{R}_{4b}$  et  $\text{R}_5$  sont l'hydrogène alors  $\text{R}_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  est le groupe



du groupe 1-(4-bromo-naphtyl).

10 B/ les composés de formule (Ib<sub>2</sub>) :



dans laquelle :

-  $\text{R}''_{1b}$  représente le groupe  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  ;

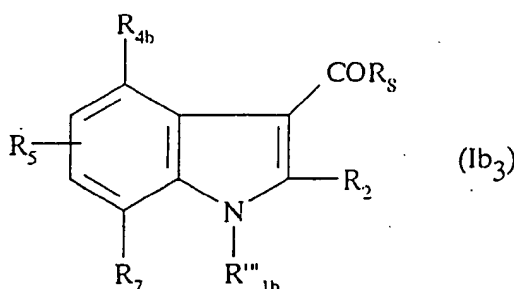
15 -  $\text{R}_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;

-  $\text{R}_{7b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;

-  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$  et  $\text{R}'_{11}$  étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

20 à condition que lorsque  $\text{Z}$  est le brome,  $n$  est 3 ou 4,  $\text{R}_{4b}$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_{7b}$  sont l'hydrogène et  $\text{R}_2$  est un groupe méthyle alors  $\text{R}_8$  est différent des groupes 1-naphtyle et 4-méthoxyphényle.

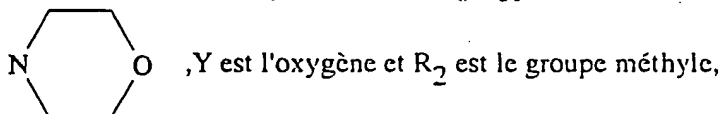
- C/ les composés de formule (Ib<sub>3</sub>) :



dans laquelle :

- R'<sup>1b</sup> représente un groupe de formule -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ;
- R<sub>4b</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;
- R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R'<sub>11</sub> étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

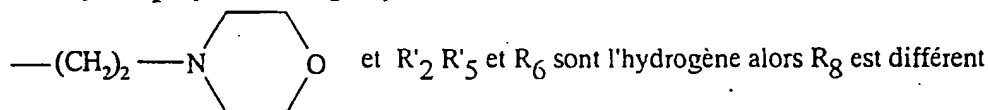
à la condition que lorsque NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente le groupe



- 10 R<sub>4b</sub> et R<sub>5</sub> sont l'hydrogène, alors R<sub>8</sub> est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

D/ Les composés de formule (I'a) sont les composés de formule (I') tels que définis précédemment ; à la condition que :

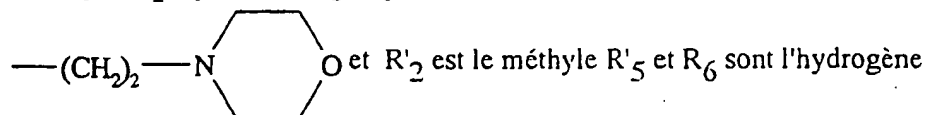
1/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



15

des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



alors R<sub>8</sub> est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

- 20 Parmi ces composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les composés ci-après :

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

- 25 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

- \* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;
  - \* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;
  - 5 \* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole ;
  - \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
  - \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
  - \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl-7-(trifluorométhyl)
  - 10 indole ;
  - \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
  - \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
  - 15 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;
  - \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.
- Les composés utiles pour la préparation de médicaments selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe
- 20 actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.
- Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou (I') ayant une affinité élevée pour le récepteur CB<sub>2</sub> humain, caractérisée par une constante d'inhibition K<sub>i</sub> inférieure ou égale à 10 nM dans les études de fixation du ligand : tout
- 25 particulièrement la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (Ia), (Ib<sub>1</sub>), (Ib<sub>2</sub>), (Ib<sub>3</sub>), (Ic) ou (I'a).
- Les composés de formule (I) ou (I') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel
- 30 du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,2 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 1 000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.
- Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies
- 35 autoimmunes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques. Plus particulièrement



on peut citer, les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, les maladies du tissu conjonctif ou connectivites, le syndrome de Sjögren's, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite réactive, la spondylarthrite indifférenciée, la maladie de Behcet's, les anémies autoimmunes hémolytiques. Les maladies allergiques à  
5 traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou asthme, par exemple. De même les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, l'amylose, les maladies affectant la lignée plasmocytaire.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration  
10 orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, ou par inhalation, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées peuvent être choisies en fonction des maladies à traiter ; elles comprennent les formes  
15 par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration par inhalation, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale. Les formes d'administration par voie orale, intraveineuse ou par inhalation sont  
20 préférées.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les  
25 traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif  
30 conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise  
35 en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

5 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

10 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) ou (I') est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1 000 mg de principe actif, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg devant être administrés  
20 une à quatre fois par jour.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des corticostéroïdes et des  $\beta_2$  agonistes.

25 Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur  $CB_2$  humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur  $CB_2$  humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur  $CB_2$  chez l'animal entier par autoradiographie.

30 Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur  $CB_2$  humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarqué, objet de la présente invention, de son récepteur  $CB_2$  humain.

35 Des exemples de composés appropriés aux fins de l'invention sont les composés décrits dans les exemples 1 à 13 ci-après ainsi que les composés figurant dans les tableaux 1 à 6, les composés des exemples 1 à 13 étant également répertoriés dans ces tableaux.

Dans les exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées :

TA : température ambiante

F : point de fusion

Pd/C : Palladium sur charbon

5 Pt : Platine

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

10 AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

Me : méthyle

iPr : isopropyle

Bu : n-butyle

15 HCl : acide chlorhydrique

TFA : acide trifluoroacétique

NaCl : chlorure de sodium

NaH : hydrure de sodium

SOCl<sub>2</sub> : chlorure de thionyle

20 AlCl<sub>3</sub> : chlorure d'aluminium

KOH : potasse

TDA-1 : tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine

Red-Al : hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium sodium

MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium

25 LiAlH<sub>4</sub> : hydrure d'aluminium et de lithium

NaOH : soude

NH<sub>4</sub>Cl : chlorure d'ammonium

éther iso : éther diisopropylique

éther : éther diéthylique

30 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de sodium.

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de potassium.

CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>Cl : épichlorhydrine



s : singulet

t : triplet

35 m : multiplet

**EXEMPLE 1 :**

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

- 5 On ajoute goutte à goutte une solution de 1,02 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 5 ml d'éther à une solution de 2,60 ml de bromure de méthylmagnésium 3,0 M dans l'éther. On dilue dans 6 ml d'éther et on refroidit à 0°C.

- 10 Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis refroidi à 0°C. On ajoute goutte à goutte une suspension de chlorure d'acide 4-fluoro 1-naphtoïque dans une solution composée de 6 ml d'éther et de 4 ml de THF au mélange obtenu précédemment.

Le mélange est ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante puis 2 heures à reflux.

- 15 On procède après à une hydrolyse par 50 ml d'eau glacée à laquelle on a ajouté 50 ml d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Les solvants sont évaporés sous vide et la phase aqueuse est extraite au DCM puis lavée à l'eau. On sèche sur du  $\text{MgSO}_4$ .

Les solvant sont évaporés puis on purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

- 20 On obtient 0,48 g du produit du titre ( $F = 170^\circ\text{C}$ ).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

On ajoute 0,28 g d'hydruure de sodium (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,67 g du produit obtenu en A/ dans 7 ml de DMF. Le mélange est ensuite agité pendant 10 min. à

- 25 température ambiante.

On ajoute à ce mélange une suspension de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 3 ml de DMF.

Le mélange est chauffé pendant 16 heures à  $100^\circ\text{C}$  puis versé dans 100 ml d'une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  à  $0^\circ\text{C}$ . On extrait au DCM, on lave à l'eau, sèche sur du  $\text{MgSO}_4$ .

- 30 Les solvants sont évaporés puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et de toluène (gradient : 1 : 1 à 6 : 4) et on obtient 0,43 g du composé du titre ( $F = 175^\circ\text{C}$ ).

EXEMPLE 2 :

1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

A/ 2-Méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

- 5 On procède comme précédemment (Exemple 1, étape A/) mais en utilisant comme chlorure d'acide une suspension de chlorure d'acide 4-chloro-1-naphtoïque pour former l'indole ci-dessus (F = 184°C).

B/ 1-(2-(4-Morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

- 10 On procède comme précédemment (EXEMPLE 1, étape B/) en utilisant comme produit de départ le produit obtenu à l'étape A/ ci-dessus pour former le composé du titre (F = 149°C).

EXEMPLE 3 :

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole :

- 15 On ajoute 0,13 g de NaH (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,77 g de l'indole préparé à l'étape A/ de l'exemple 2 dans 10 ml de DMF.

On agite pendant 10 min. puis on ajoute 0,43 ml de 1-iodopentane et on chauffe le mélange à 100°C pendant 16 heures.

- 20 Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl à 0°C et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant = toluène). Le produit cristallise dans un mélange DCM/iPr<sub>2</sub>O, F = 112°C.

On obtient 0,34 g du produit du titre. (F = 112°C).

- 25 EXEMPLE 4 :

Méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine :

On ajoute goutte à goutte 20 ml de chlorure d'éthylaluminium à une solution de 4,09 g de (+) -3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-

- 30 benzoxazine (obtenu comme dans la préparation 5B du brevet US 4 939 138) et de 5,19 g de chlorure d'acide 5,7-dibromo-1-naphtoïque dans 100 ml de DCM, refroidie à 10°C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min. à 10°C puis versé dans 100 ml d'eau glacée basifiée par une solution de soude à 35 %. On extrait au DCM, lave à l'eau, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore les solvants. On obtient après purification, par chromatographie
- 35 sur gel de silice (éluant éther/hexane 70 : 30). 1,00 g d'un produit moins polaire que l'on dissout dans un minimum d'acétonitrile. On ajoute 2 g d'acide méthane sulfonique

préalablement dissout dans 1 ml d'éther. Les cristaux qui sont obtenus sont filtrés puis recristallisés dans un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  pour donner finalement 0,37 g du produit du titre ( $[\alpha]_D = 82,6^\circ$  (1%, DMF) ;  $F = 258^\circ\text{C}$ ).

EXEMPLE 5 :

- 5 Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalén-1-yl-méthanone :

A/ 2-(4-Morpholinylcarbonyl)quinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans J. Med. Chem, 26, 986 (1983) en utilisant comme produit de départ l'acide quinaldique.

- 10 ( $F = 105^\circ\text{C}$ ).

B/ (+) 2-(4-Morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline :

On ajoute goutte à goutte 101 ml d'une solution de Red-Al 3,4 M dans du toluène à une solution de 16,56 g de l'amide obtenue précédemment dissoute dans 350 ml de toluène.

On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement dans un

- 15 bain de glace, on ajoute au mélange 250 ml d'une solution demi-saturée de sel de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium) puis on agite encore pendant 30 min.

On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore les solvants.

Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient 11,76 g d'un solide jaune que l'on résoud à l'acide dibenzoyl tartrique comme décrit dans le brevet US 5 109 135.

- 20 ( $F = 88^\circ\text{C}$  ;  $[\alpha]_D = +99^\circ$  (1%, DMF)).

C/ 1-Amino-2-(4-morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (préparations 2 et 3) en partant de l'amine obtenue à l'étape précédente. On utilise ce produit sans purification dans l'étape suivante.

- 25 D/ Méthanesulfonate de (+) (2-Méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalén-1-yl-méthanone :

Ce composé est préparé par réaction de l'hydrazine précédente avec la 4-(1-naphtyl)-2,4-butanedione selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (Exemple 2) suivie d'une salification par l'acide méthane sulfonique dans l'éther et d'une

- 30 cristallisation dans l'éthanol. ( $[\alpha]_D = +11,7^\circ$  (1%, DMF) ;  $F = 250^\circ\text{C}$ ).

EXEMPLE 6 :

Méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole :

Ce composé est préparé par réaction du 3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]indole (DL. Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol (1993), 37, 337) avec le chlorure de l'acide 1-

- 35 naphtylcarboxylique en présence de NaH dans le DMF selon le mode opératoire décrit dans le brevet NL 73 08094 (exemple 1), ( $F = 187^\circ\text{C}$ ).

EXEMPLE 7

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

A) 2-Méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

- 5 On refroidit à 0°C une solution de 14,7 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther diluée dans 30 ml d'éther et ajoute goutte à goutte une solution de 5,6 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 25 ml d'éther puis on laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite une solution de 12,3 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 28 ml d'éther et 19 ml de THF, chauffe à reflux pendant 1 heure et laisse 16 heures
- 10 sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 350 ml d'eau glacée, ajoute 40 g de NH<sub>4</sub>Cl et concentre sous vide les solvants. On extrait la phase aqueuse à l'éther, lave la phase organique par 50 ml d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, par 100 ml d'une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 2 g du produit
- 15 attendu après recristallisation dans le toluène.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

- On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'EXEMPLE 1 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,28 g de NaH à 60 % dans
- 20 l'huile, 7 ml de DMF et une suspension de 0,64 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 5 ml de DMF. On obtient 0,86 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso, (F = 123-125°C).

EXEMPLE 8

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole.

- 25 On chauffe à 90°C pendant 2 heures un mélange de 0,46 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 7, 0,49 g de 1-iodopentane, 0,16 g de TDA-1 et 0,16 g de KOH broyée dans 7 ml de toluène. On verse le mélange réactionnel dans 20 ml d'eau, après décantation on lave la phase organique par une solution d'HCl à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On
- 30 chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu (F = 114,5°C).

EXEMPLE 9

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole.

- 35 A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-(trifluorométhyl)indole.

On refroidit à  $-65^{\circ}\text{C}$  sous atmosphère d'azote une solution de 15 g de 2-(trifluorométhyl)aniline dans 300 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 11,5 ml d'hypochlorite de *tert*-butyle dans 30 ml de DCM et laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à  $-65^{\circ}\text{C}$  une solution de 9,66 g de (méthylthio)acétone dans 30 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à  $-65^{\circ}\text{C}$ . On laisse remonter la température à  $-40^{\circ}\text{C}$ , ajoute une solution de 12,9 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 200 ml d'eau, après décantation lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 9,9 g du produit attendu.

B) 2-Méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 9,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 12,4 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH 1N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,36 g du produit attendu.

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-(trifluorométhyl)indole.

A une solution de 2,8 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine dans 15 ml de DMSO on ajoute à TA 2,25 g de KOH finement broyée et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DMSO, laisse 2 heures sous agitation à TA puis chauffe à  $100^{\circ}\text{C}$  pendant 18 heures. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/hexane de (30/70 ; v/v) à (40/60 ; v/v). On obtient 2,42 g du produit attendu ( $F = 72^{\circ}\text{C}$ ).

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole.

On refroidit à  $0^{\circ}\text{C}$  sous atmosphère d'azote une solution de 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,2 ml du chlorure de l'acide 1-naphtoïque dans 10 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 1,54 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 24 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau glacée, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 5 % de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange



AcOEt/hexane (30/70 ; v/v). On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso. (F = 104°C).

#### EXEMPLE 10

- 5 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,8 g du composé obtenu à l'étape C de l'EXEMPLE 9, 0,92 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 20 ml de DCM et 3,1 ml d'une solution 1,8 M de  
10 dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On obtient 0,9 g du produit attendu, (F = 160°C).

#### EXEMPLE 11

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

- 15 A) 2-Méthyl-3-(méthylthio)-7-fluoroindole.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de l'EXEMPLE 9 à partir de 20 g de 2-fluoroaniline dans 600 ml de DCM, 23,4 g d'hypochlorite de *tert*-butyle, 22,5 g de (méthylthio)acétone et 30 ml de triéthylamine. On obtient 20,5 g du produit attendu.

- 20 B) 2-Méthyl-7-fluoroindole.

A une solution de 10 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de TFA on ajoute à TA 16 g d'acide 2-mercaptobenzoïque et laisse 2 heures sous agitation à TA. On filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu par 100 ml du mélange AcOEt/eau (50/50 ; v/v), lave la phase organique trois fois par une solution à 10  
25 % de NaOH, à l'eau, par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 3,8 g du produit attendu.

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-7-fluoroindole.

- On chauffe à 100°C pendant 16 heures un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,76 g de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,05 g de KOH finement broyée et 0,13 g d'iodure de potassium dans 13 ml de DMSO. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en  
35 éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

- On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,8 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM et 6 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (75/25 ; v/v). On obtient 1 g du produit attendu, (F = 66-67°C).

#### EXEMPLE 12

1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

- 10 A) 1-n-Pentyl-2-méthyl-7-fluoroindole.

On chauffe à 95°C pendant 5 heures un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 11, 1,6 g de 1-iodopentane, 0,21 g de TDA-1 et 0,75 g de KOH finement broyée dans 15 ml de toluène. Après refroidissement à TA, on ajoute 30 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/toluène (60/40 ; v/v). On obtient 0,58 g du produit attendu.

B) 1-n-Pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

- On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de l'EXEMPLE 9 à partir de 0,58 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,95 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 25 ml de DCM et 3,17 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène. On chromatographie sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 0,27 g du produit attendu.

RMN (200 MHz) ; DMSO (2,5 ppm) ; DOH (3,3 ppm) ; 0,85 ppm : t : 3H ; 1,3 ppm : m : 4H ; 1,75 ppm : m : 2H ; 2,35 ppm : s : 3H ; 4,3 ppm : t : 2H ; 6,8-8,4 : m : 9H.

#### EXEMPLE 13

1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)indole.

A) 2,7-Diméthyl-3-(phénylthio)indole.

- On refroidit à -70°C sous atmosphère d'azote une solution de 21,4 g de 2-méthylaniline dans 600 ml de DCM, ajoute goutte à goutte 21,7 g d'hypochlorite de *tert*-butyle et laisse 5 minutes sous agitation. On ajoute ensuite à -70°C une solution de 24,9 g de (phénylthio)acétone dans 50 ml de DCM et laisse 2 heures sous agitation à -65°C. Puis on ajoute à -65°C 25,3 g de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On hydrolyse par ajout de 250 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution à 10 % d'HCl, par une solution saturée de NaCl, à l'eau,

sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au toluène. On obtient 19,69 g du produit attendu.

B) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(phénylthio)indole.

On chauffe 16 heures à  $100^\circ\text{C}$  un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3 g de 4-(2-chloroéthyl)morpholine, 2,23 g de KOH finement broyée et 0,2 g d'iodure de potassium dans 24 ml de DMSO. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau, extrait au toluène, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie 0,7 g du résidu sur gel de silice en éluant par le mélange toluène/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 0,56 g du produit attendu, ( $F = 129,5^\circ\text{C}$ ).

C) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthylindole.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,2 g d'acide 2-mercaptobenzoïque dans 24 ml de TFA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par le mélange AcOEt/eau, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (50/50 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) 1-(2-(4-Morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.

On refroidit à  $0^\circ\text{C}$  sous atmosphère d'azote une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,68 g de chlorure de l'acide 4-bromo-1-naphtoïque dans 50 ml de DCM, ajoute 5,7 ml d'une solution 1,8 M de dichlorure d'éthylaluminium dans le toluène et laisse 36 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de NaOH, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange AcOEt/toluène (70/30 ; v/v). On obtient 0,36 g du produit attendu, ( $F = 143^\circ\text{C}$ ).

TABLEAU 1  
Composé de formule Ia  
(R<sub>4a</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7a</sub> = H)

N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>3a</sub>	Tf (°C)	COMPOSE DECRIE DANS	SEL
1	H	1- naphtyl	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}\overset{\text{---}}{\underset{\text{---}}{\text{N}}}\text{---}\overset{\text{---}}{\underset{\text{---}}{\text{O}}}\text{---}$	187	EXEMPLE 6	Méthane- sulfonate

TABLEAU 3

Composés de formule Ib



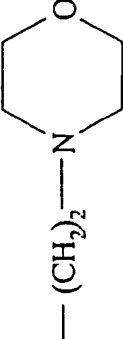
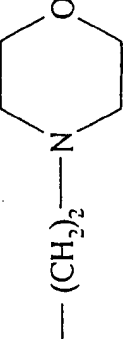


N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>1b</sub>	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
6	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	OCH <sub>3</sub>		225-7	US 5 013 837 (Ex 2AO)
7	H	1-(4-bromonaphtyl)	H		164-6	US 5 013 837 (Ex 2AW)
8	H	1-naphtyl	H		134-6	EP 444 451 (Ex 2P)
9	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	H		140-1	EP 444 451 (Ex 2R)

TABLEAU 2

Composés de formule Ib

(R<sub>1b</sub> = -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> avec R<sub>9</sub> et R<sub>7</sub> formant ensemble un groupe -Y-CH<sub>2</sub>-, Y étant lié à la position 7 de l'indole)  
(R<sub>4b</sub> et R<sub>5</sub> = H)

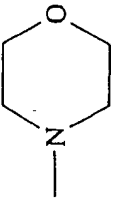
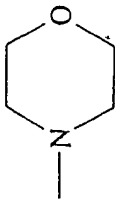
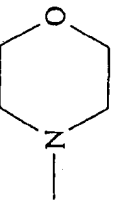
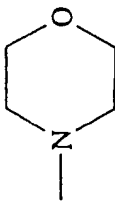
N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	Y	Isomère optique	NR' <sub>6</sub> R' <sub>11</sub>	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	Sel
2	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	O	(+)		256-9	US 5 109 135 (Ex 2B)	méthanesulfonate
3	CH <sub>3</sub>	1-(-4-bromonaphtyl)	O	(±)		281-6	US 5 109 135 (Ex 2E)	méthanesulfonate
4	CH <sub>3</sub>	1-(-5,7-dibromonaphtyl)	O	(+)		256-7	US 5 109 135 (Ex 1D)	méthanesulfonate
5	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	CH <sub>2</sub>	(+)		250	EXEMPLE 5	méthanesulfonate

TABLEAU 3 (suite) :

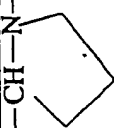
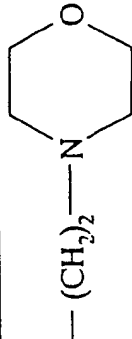
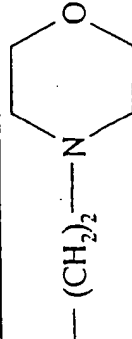
N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>1b</sub>	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
10	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	H		110-2	EP 444 451 (Ex 2Q)
11	CH <sub>3</sub>	1-(4-fluoronaphtyl)	OCH <sub>3</sub>		175	EXEMPLE 1
12	CH <sub>3</sub>	1-(4-chloronaphtyl)	OCH <sub>3</sub>		149	EXEMPLE 2
13	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br	115-6	EP 171 037 (Ex 7F)
14	CH <sub>3</sub>	1-(4-chloronaphtyl)	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	112	EXEMPLE 3
15	CH <sub>3</sub>	4-méthoxyphényl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Br	83-6	EP 171 037 (Ex 7E)

TABLEAU 4

Composé de formule Ic

(R<sub>1c</sub> représente un groupe -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> dans lequel R<sub>9</sub> forme avec R<sub>7</sub> un groupe -Y-CH<sub>2</sub>- avec Y lié à la position 7 du cycle indole)

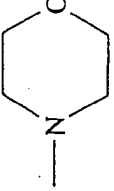
N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	Y	NR' <sub>6</sub> R' <sub>11</sub>	Tf (°C)	COMPOSE DECrit DANS	SEL	ISOMERE
16	CH <sub>3</sub>	1-(-5,7-diBrmaphtyl)	O		258	EXEMPLE 4	méthane-sulfonate	(-)



TABLEAU 5  
Composés de formule (I')  
(R'<sub>3</sub> représente un groupe = CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub> et R'<sub>1</sub> un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub>)  
(R'<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> = H)

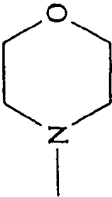
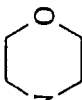
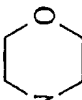
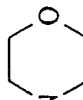
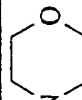
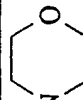
N°	R' <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	NR' <sub>6</sub> R' <sub>11</sub>	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	SEL
17	H	1-(4-OCH <sub>3</sub> naphthyl)		249-51	US 5 292 736 (Ex 8)	-
18	CH <sub>3</sub>	1-naphthyl	"	282-4	US 5 292 736 (Ex 10)	HCl
19	CH <sub>3</sub>	1-(4-OCH <sub>3</sub> naphthyl)	"	265-7	US 5 292 736 (Ex 16)	HCl
20	H	1-(4-OH naphthyl)	"	219-21	US 5 292 736 (Ex 19)	HCl
21	H	9-anthryl	"	170-2	US 5 292 736 (Ex 20)	-

TABLEAU 6  
Composés de formule Ib  
( $R_{1b} = (CH_2)_2NR'_6R'_{11}$  ou  $(CH_2)_nZ$ )  
( $R_{4b}$  et  $R_5 = H$ )

N°	R <sub>2</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>1b</sub>	F (°C)	Composé décrit dans
22	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	OCH <sub>3</sub>		123-5	EXEMPLE 7
23	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	OCH <sub>3</sub>	$-(CH_2)_4CH_3$	114,5	EXEMPLE 8
24	CH <sub>3</sub>	1-naphtyl	CF <sub>3</sub>		104	EXEMPLE 9
25	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	CF <sub>3</sub>		160	EXEMPLE 10
26	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	F		66-7	EXEMPLE 11
27	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	F	$-(CH_2)_4CH_3$	-	EXEMPLE 12
28	CH <sub>3</sub>	1-(4-bromonaphtyl)	CH <sub>3</sub>		143	EXEMPLE 13

Tests biochimiques

On a montré qu'à des concentrations nanomolaires, des composés selon l'invention tels que le méthane sulfonate de 3-(4-morpholinyl méthyl)-5-méthyl-6-(1-naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoaxine et le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole sont capables d'augmenter sensiblement le taux de synthèse d'ADN de cellules B humaines costimulées avec des anticorps anti-Ig (augmentation d'environ 40 % de l'absorption de la thymidine).

10 Lorsque l'on a utilisé l'antagoniste sélectif du récepteur CB<sub>1</sub> (SR 141716A) dans un large domaine de concentration en même temps que le composé CP 55940 (ou Δ<sup>9</sup>-THC ou WIN 55212-2) à 10<sup>-9</sup> M, on n'a observé aucun effet de blocage.

On a pu observer le même phénomène, c'est-à-dire une augmentation de la croissance des cellules B, en utilisant une autre voie d'activation, consistant à stimuler les cellules B  
15 humaines par mise en contact de l'antigène CD 40 avec des anticorps monoclonaux présentés par des cellules L CD W32.

Les composés selon l'invention (I) et (I') et leurs sels éventuels ont montré une affinité *in vitro* de 30 à 1 000 fois supérieure pour les récepteurs aux cannabinoïdes humains périphériques (CB<sub>2</sub>) que pour les récepteurs humains centraux (CB<sub>1</sub>), exprimés dans des  
20 cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, (1988), 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> ont été exprimés (Munro et al. Nature, (1993), 365-561-565).

25 Les composés préférés sont les composés suivants :

- \* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
- \* méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl) indole ;
- \* 2-méthyl-1-[2-(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl]-3-(1-naphtylcarbonyl) indole ;
- \* méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone ;
- 30 \* 4-[2-[1-[(1-naphtyl)méthylène]-1-méthylindén-3-yl]éthyl]morpholine ;
- \* 4-[2-[1-[1-(4-méthoxynaphtyl)méthylène]-1-méthyl-indén-3-yl]éthyl]morpholine ;
- \* 4-[2-[1-[(9-anthryl)méthylène]-1H-indén-3-yl]éthyl]morpholine ;
- 35 \* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

- \* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
- \* 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
- \* 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole.

- 5 Un composé particulièrement préféré est le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole dont l'affinité pour le récepteur CB<sub>1</sub> est supérieur à 1000 nM, et pour le récepteur CB<sub>2</sub> est de 1,8 nM.

- D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes CB<sub>2</sub> versus CB<sub>1</sub>, exprimés dans  
10 des cellules CHO. En effet, en se liant spécifiquement aux récepteurs CB<sub>2</sub>, ils diminuent la production d'AMPc stimulée par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al. (Nature. 1990, 346. 561-564).

- A titre d'exemple, pour le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ; on a calculé les concentrations inhibitrices à 50 %  
15 de l'adénylate cyclase IC<sub>50</sub> suivantes :

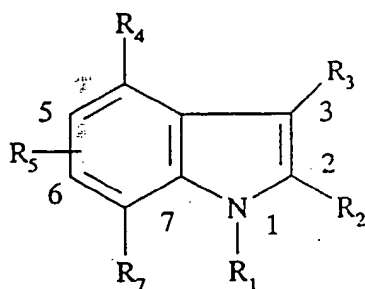
IC<sub>50</sub> = 1 nM pour CB<sub>2</sub>.

IC<sub>50</sub> = 1 µM pour CB<sub>1</sub>.

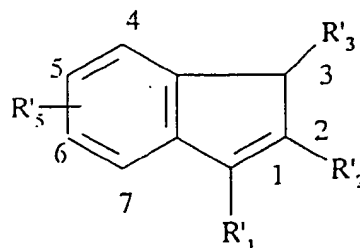
- Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les  
20 récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., (Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947).

REVENDICATIONS

1. Utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain pour la préparation des médicaments immunomodulateurs.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après :



(I)



(I')

- 10 dans lesquelles :
  - R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ;
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z et -COR<sub>8</sub> ;
  - R<sub>1</sub>' représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ;
  - R<sub>2</sub> et R<sub>2</sub>' représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - 15 - R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> et -COR<sub>8</sub> ;
  - R<sub>3</sub>' représente le groupe = CR<sub>6</sub>R<sub>8</sub> ;
  - R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ou représente un groupe -COR<sub>8</sub> ;
  - R<sub>5</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome
  - 20 d'halogène, un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe OCF<sub>3</sub>, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;
  - R<sub>5</sub>' a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
  - R<sub>6</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - R<sub>6</sub>' représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - 25 - R<sub>7</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ou bien R<sub>7</sub> et R<sub>9</sub> constituent ensemble un groupe -Y-CH<sub>2</sub>- lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
  - R<sub>8</sub> représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; un polycycle choisi parmi un

- napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolye, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un
- 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, et un imidazol-1-yle ;
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>- et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> est lié à l'atome d'azote ;
- 10 - R'<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle  
ou bien R'<sub>11</sub> et R'<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle ; pipéridin-1-yle et pyrrolidin-1-yle ;
- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un
- 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
  - p est 2 ou 3 ;
  - Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
  - Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;
- 20 à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> représente le groupe -COR<sub>8</sub> et que :
- \* lorsque R<sub>1</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>3</sub> représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> ;
- 25 \* lorsque R<sub>3</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z ; R<sub>4</sub> a l'une des significations données pour R<sub>5</sub> et au moins l'un des groupes R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> représente l'hydrogène ;
- \* lorsque R<sub>4</sub> représente -COR<sub>8</sub>, alors R<sub>1</sub> représente un groupe choisi parmi les
- 30 groupes -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ; -CHR<sub>9</sub>CH<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> et -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, et leurs sels pharmaceutiques acceptables.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formules (I) ou (I')
- 35 selon la revendication 2, dans lesquelles R<sub>2</sub> ou R'<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.

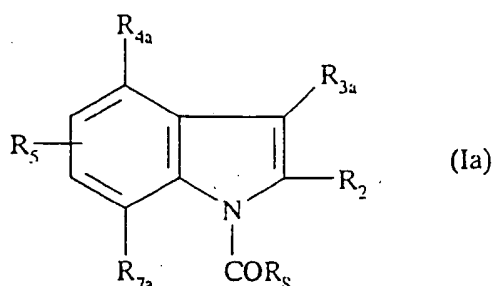
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R<sub>8</sub> représente un groupe naphht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naphht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R<sub>5</sub> ou R'<sub>5</sub> représente l'hydrogène.
- 10 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formule (I), dans laquelle :
- 15 - R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;  
- R<sub>8</sub> représente un groupe naphht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naphht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.  
20 - R<sub>5</sub> représente l'hydrogène ;  
- -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle ;  
- R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>7</sub> étant tels que définis.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés de formule (I'), dans laquelle :
- 25 - R'<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;  
- R<sub>8</sub> représente un groupe naphht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naphht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;  
30 - R'<sub>5</sub> représente l'hydrogène ;  
- -NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente un groupe morpholin-4-yle ;  
- R'<sub>1</sub> et R'<sub>3</sub> étant tels que définis.
9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB<sub>2</sub> humain sont les composés ci-après :
- 35

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

5 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :



10 dans laquelle :

- R<sub>3a</sub> représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ;

- R<sub>4a</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;

15 - R<sub>7a</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;

- R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

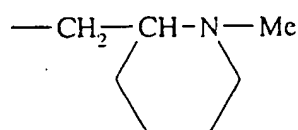
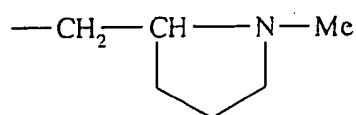
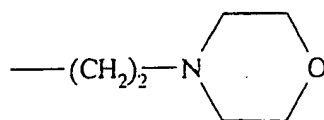
20 11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :

- R<sub>2</sub> est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- R<sub>3a</sub> est l'un des groupes ci-après :



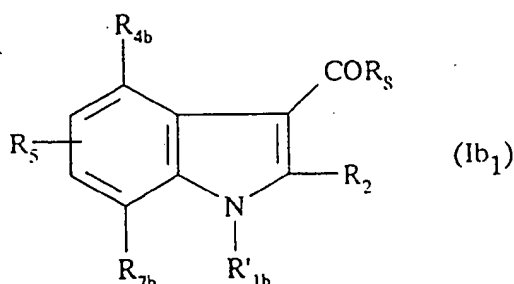
55



-  $R_{4a}$ ,  $R_5$ ,  $R_{7a}$  sont chacun l'hydrogène  
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib<sub>1</sub>) :

5



dans laquelle :

- $R'_{1b}$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou  
10  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- $R_{7b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy; un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- 15 -  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  et  $R'_{11}$  étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

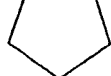
à la condition que :

1/ lorsque  $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  représente le groupe  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_3$  ,  $\text{R}_{4b}$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_{7b}$  sont l'hydrogène,  $\text{R}_2$  est l'hydrogène



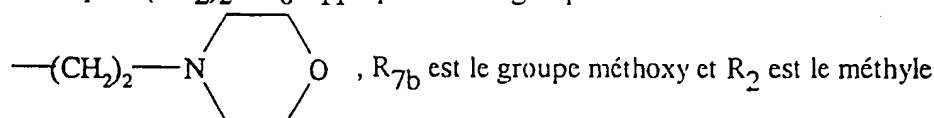
ou le groupe méthyle, alors  $\text{R}_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

5 2/ lorsque  $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  représente le groupe  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{CH}_3$  ;  $\text{R}_{4b}$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_{7b}$  sont l'hydrogène et



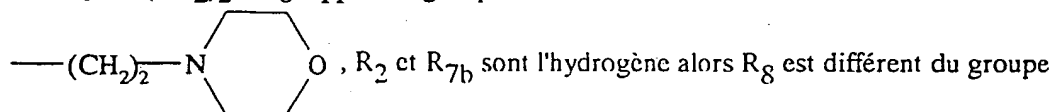
$\text{R}_2$  est le méthyle, alors  $\text{R}_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  représente le groupe



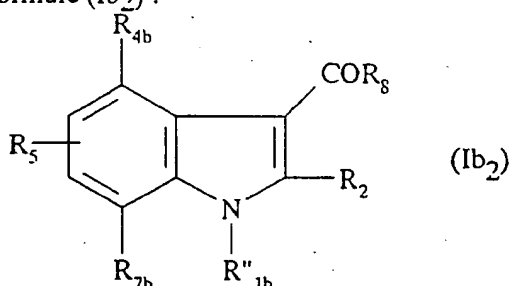
10 alors  $\text{R}_8$  est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  est le groupe



1-(4bromo-naphtyl).

13. Composés de formule (Ib<sub>2</sub>) :



15

dans laquelle :

-  $\text{R}''_{1b}$  représente le groupe  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$  ;

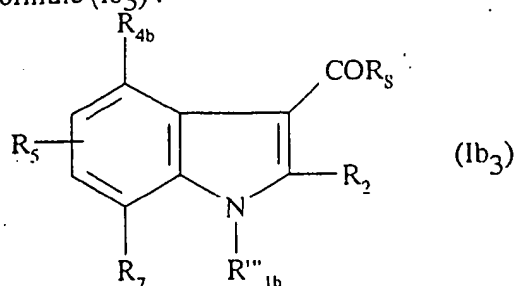
-  $\text{R}_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;

20 -  $\text{R}_{7b}$  représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;

-  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}'_6$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$  et  $\text{R}'_{11}$  étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4,  $R_{4b}$ ,  $R_5$  et  $R_{7b}$  sont l'hydrogène et  $R_2$  est un groupe méthyle alors  $R_8$  est différent des groupes 1-naphtyle et 4-méthoxyphényle.

14. Composés de formule (Ib<sub>3</sub>) :

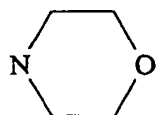


5

dans laquelle :

- $R''_{1b}$  représente un groupe de formule  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$  ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio;
- 10 -  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  et  $R'_{11}$  étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

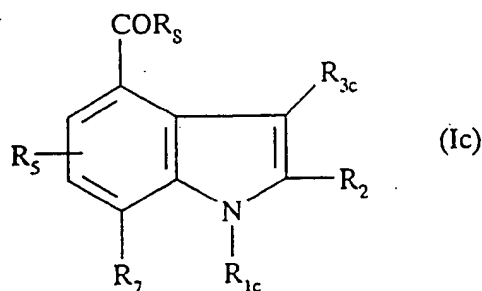
à la condition que lorsque  $\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  représente le groupe



, Y est l'oxygène et  $R_2$  est le groupe méthyle,

- 15  $R_{4b}$  et  $R_5$  sont l'hydrogène, alors  $R_8$  est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :



dans laquelle :

- 20 -  $R_{1c}$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ,  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ .
- $R_{3c}$  représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

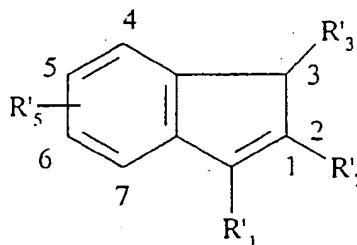
–  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{11}$ ,  $n$  et  $z$  sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

–  $R_{3c}$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène ;

5 –  $R_{1c}$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

- 10 –  $R'_1$  représente le groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou le groupe  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;
- $R'_2$  représente l'hydrogène, un halogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R'_3$  représente le groupe  $=\text{CR}_6\text{R}_8$  ;
- $R'_5$  est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle,
- 15 un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$ , un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;
- $R_6$  représente l'hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R'_6$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;
- $R_8$  représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi :
- 20 un halogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle, un
- 25  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;
- $R_{10}$  et  $R_{11}$  ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$  et  $-(\text{CH}_2)_p-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$ , dans lesquels l'atome de carbone substitué par  $R_{12}$  et  $R_{13}$  est lié à l'atome d'azote ;

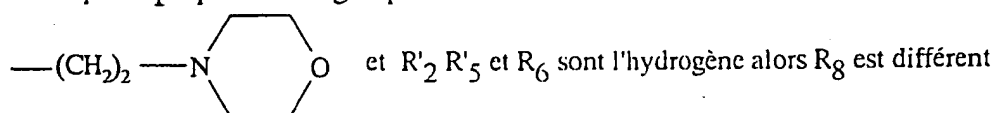
– R'<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)alkyle

ou bien R'<sub>11</sub> et R'<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ;

- 5 – R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)alkyle ;

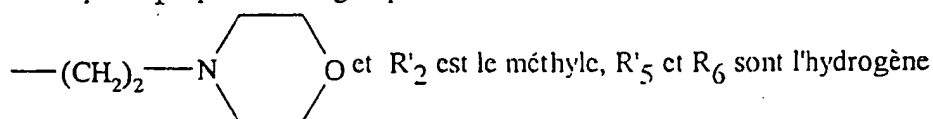
à la condition que :

1/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



- 10 des groupes 1-(4-méthoxy)naphthyle, 1-(4-hydroxy)naphthyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



alors R<sub>8</sub> est différent des groupes 1-naphthyle et 1-(4-méthoxy)naphthyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib<sub>1</sub>), (Ib<sub>2</sub>), (Ib<sub>3</sub>) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils

- 15 sont choisis parmi les composés ci-après :

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

- 20 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

\* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphthalen-1-yl-méthanone ;

- 25 \* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl)indole.

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;

- 30

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;

60

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

\* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluoroindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)

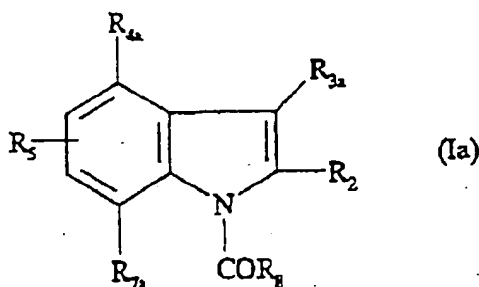
5 indole.

19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

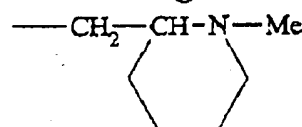
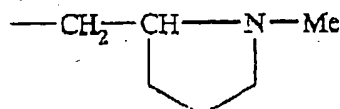
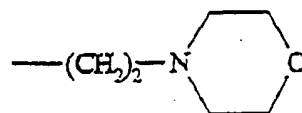
## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 03 Décembre 1996 (03.12.96);  
revendications 10, 12 et 13 modifiées; autres revendications inchangées (7 pages)]

- \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole;
- \* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole;
- 5 \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10. Composés de formule Ia :

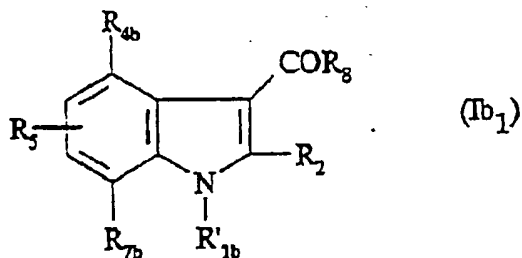


- 10 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :
- R<sub>3a</sub> représente le groupe -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou le groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub>;
- R<sub>4a</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio;
- 15 - R<sub>7a</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio;
- R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2, à la condition que lorsque R<sub>8</sub> est le groupe p-chlorophényle, R<sub>5</sub> en position 5 est
- 20 l'hydrogène ou le groupe méthoxy, R<sub>2</sub> est le groupe méthyle, R<sub>4a</sub> et R<sub>7a</sub> sont l'hydrogène, R<sub>3a</sub> est le groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> alors R<sub>6</sub> et R<sub>11</sub> lorsqu'ils sont identiques sont différents d'éthyle, n-propyle, n-butyle.
- 11. Composés selon la revendication 10, de formule Ia dans laquelle :
- R<sub>2</sub> est l'hydrogène ou un groupe méthyle;
- 25 - R<sub>3a</sub> est l'un des groupes ci-après :



- 5 - R<sub>4a</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7a</sub> sont chacun l'hydrogène et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composés de formule (Ib<sub>1</sub>) :



- 10 dans laquelle :

- R'<sub>1b</sub> représente un groupe de formule -CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> ;

- R<sub>4b</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;

- 15 - R<sub>7b</sub> représente l'hydrogène, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF<sub>3</sub>, un groupe -OCF<sub>3</sub> ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio ;

- R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R'<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> et R'<sub>11</sub> étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2 ;

à la condition que :

- 20 1/ lorsque CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> représente le groupe  

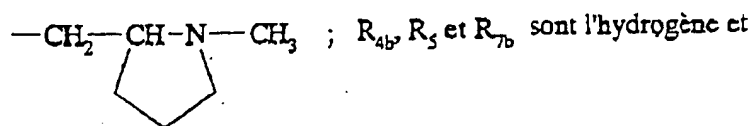
$$-CH_2-CH-N-CH_3 \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array}$$
, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7b</sub> sont l'hydrogène, R<sub>2</sub> est l'hydrogène



ou le groupe méthyle, alors R<sub>8</sub> est différent du groupe 1-naphtyle ;

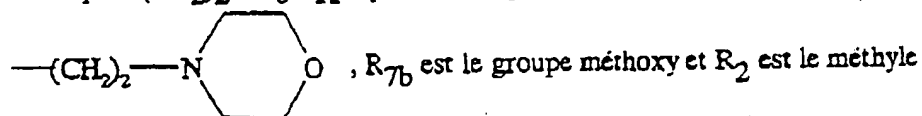
2/ lorsque CH<sub>2</sub>CHR<sub>10</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>11</sub> représente le groupe





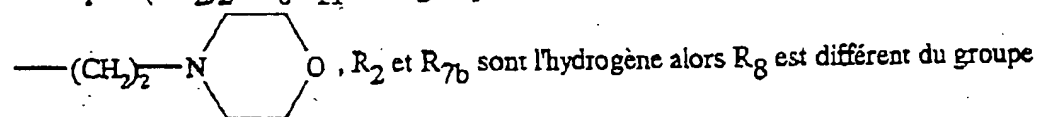
R<sub>2</sub> est le méthyle, alors R<sub>8</sub> est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque —(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> représente le groupe



5 alors R<sub>8</sub> est différent du groupe 1-naphtyle ;

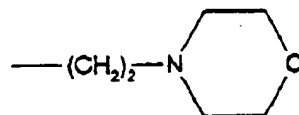
4/ lorsque —(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> est le groupe



1-(4-bromonaphtyle),

5) lorsque (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> est le groupe

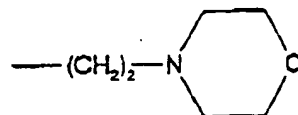
10



R<sub>2</sub> est l'hydrogène ou méthyle, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7b</sub> sont l'hydrogène, alors R<sub>8</sub> est différent du groupe 1-naphtyle ou 4-méthoxyphényle ;

6) lorsque (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR'<sub>6</sub>R'<sub>11</sub> est le groupe

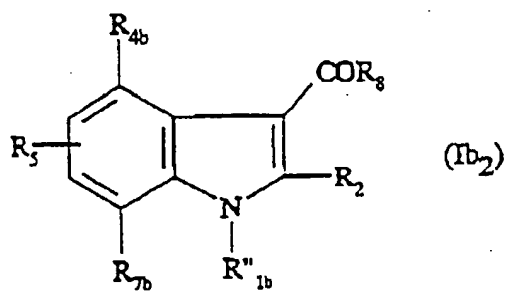
15



R<sub>2</sub> est le groupe méthyle, R<sub>4b</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7b</sub> sont l'hydrogène, alors R<sub>8</sub> est différent du groupe 3,4-diméthoxyphényle.

13. Composés de formule (Ib<sub>2</sub>) :

20



dans laquelle :

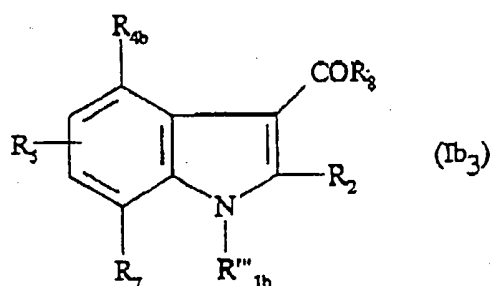
- $R''_{1b}$  représente le groupe  $-(CH_2)_nZ$  ;
- $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-CF_3$ , un groupe  $-OCF_3$  ou un  $(C_1-C_4)$ alkylthio ;
- 5 -  $R_{7b}$  représente l'hydrogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-CF_3$ , un groupe  $-OCF_3$  ou un  $(C_1-C_4)$ alkylthio ;
- $R_2, R_5, R_6, R'_6, R_8, R_{10}, R_{11}$  et  $R'_{11}$  étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

à condition que :

- 10 - lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4,  $R_{4b}, R_5$  et  $R_{7b}$  sont l'hydrogène et  $R_2$  est un groupe méthyle alors  $R_8$  est différent des groupes 1-naphtyle et 4-méthoxyphényle,
- lorsque Z est le groupe méthyle,  $R_{4b}, R_5$  et  $R_{7b}$  sont l'hydrogène,  $R_2$  est le groupe méthyle alors  $R_8$  est différent du groupe 1-naphtyle.

14. Composés de formule (Ib<sub>3</sub>) :

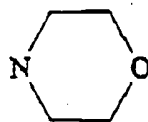
15



dans laquelle :

- $R''_{1b}$  représente un groupe de formule  $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$  ;
- $R_{4b}$  représente l'hydrogène, un  $(C_1-C_4)$ alkyle, un  $(C_1-C_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-CF_3$ , un groupe  $-OCF_3$  ou un  $(C_1-C_4)$ alkylthio ;
- 20 -  $R_2, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  et  $R'_{11}$  étant tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2,

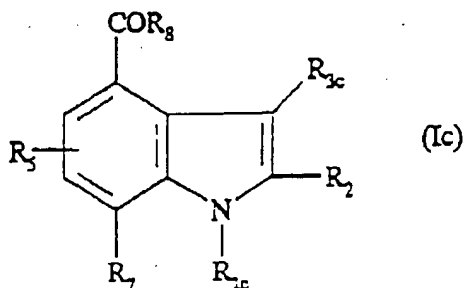
à la condition que lorsque  $NR'_6R'_{11}$  représente le groupe



, Y est l'oxygène et  $R_2$  est le groupe méthyle,

- 25  $R_{4b}$  et  $R_5$  sont l'hydrogène, alors  $R_8$  est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15. Composés de formule (Ic) :



dans laquelle :

-  $R_{1c}$  représente un groupe de formule  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ,  $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ou  $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ .

5 -  $R_{3c}$  représente l'hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

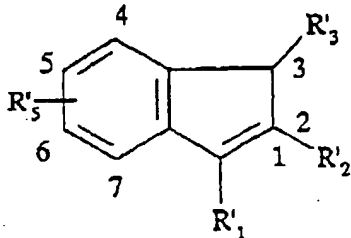
-  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{11}$ ,  $R'_{11}$ ,  $n$  et  $z$  sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 2.

16. Composés selon la revendication 15 de formule (Ic) dans laquelle :

-  $R_{3c}$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène ;

10 -  $R_{1c}$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  étant tels que définis pour les composés de formule (Ic) dans la revendication 15..

17. Composés de formule (I'a)



dans laquelle :

15 -  $R'_1$  représente le groupe  $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$  ou le groupe  $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$  ;

-  $R'_2$  représente l'hydrogène, un halogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

-  $R'_3$  représente le groupe  $=\text{CR}_6\text{R}_8$  ;

-  $R'_5$  est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle,

20 un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe  $-\text{CF}_3$ , un groupe  $-\text{OCF}_3$ , un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkylthio ;

-  $R_6$  représente l'hydrogène ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

-  $R'_6$  représente un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ;

-  $R_8$  représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi :

25 un halogène, un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alkyle ou un  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ alcoxy ; un polycycle choisi parmi un naphth-1-yle, un naphth-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronaphth-1-yle, un 1,2,3,4-

tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

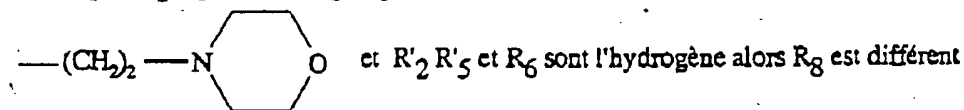
- R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>- et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> est lié à l'atome d'azote ;

- R'<sub>11</sub> représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle  
ou bien R'<sub>11</sub> et R'<sub>6</sub> constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ;

- R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

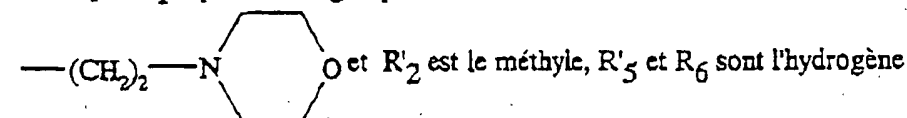
à la condition que :

1/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



des groupes 1-(4-méthoxy)naphtyle, 1-(4-hydroxy)naphtyle et 9-anthrile,

2/ lorsque R'<sub>1</sub> représente le groupe :



20

alors R<sub>8</sub> est différent des groupes 1-naphtyle et 1-(4-méthoxy)naphtyle.

18. Composés de formules (Ia), (Ib<sub>1</sub>), (Ib<sub>2</sub>), (Ib<sub>3</sub>) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;

\* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

\* le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1,ij]quinolin-1-yl)naphtalen-1-yl-méthanone ;

- \* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholiny)éthyl)indole.
- \* le 1-(2-(4-morpholiny)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
- \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole ;
- 5 \* le 1-(2-(4-morpholiny)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluoro méthyl)indole ;
- \* le 1-(2-(4-morpholiny)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-(trifluorométhyl)indole ;
- \* le 1-(2-(4-morpholiny)éthyl)-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-
- 10 fluorindole ;
- \* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl)-7-fluorindole ;
- \* le 1-(2-(4-morpholiny)éthyl)-2,7-diméthyl-3-(4-bromo-1-naphtylcarbonyl) indole.
- 19. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif, un composé
- 15 selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 96/00959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D209/12 A61K31/40 C07D209/16 C07D498/06 C07D471/06  
C07D209/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 7, 14 February 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 71070e, KAMINSKI, N.E.: "Evidence for a cannabinoid receptor in immunomodulation by cannabinoid compounds" XP002014386 see abstract & ADV. EXP. MED. BIOL., vol. 335, - 1993 pages 115-120, --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 1996

Date of mailing of the international search report

03.10.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/FR 96/00959

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 1, - 1992 WASHINGTON US, pages 124-135, XP002014381 THOMAS E.D'AMBRA ET AL.: "Conformationally restrained analogues of pravadoline: ..." * whole document *	10-14
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 25, 19 December 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 212416j, SARBU, CONSTANTIN ET AL.: "2-Methyl-3-ethylindole derivatives" XP002014387 * RN 87572-40-5 * see abstract & RO, A, 77 049 (INSTITUTUL DE CERCETARI CHIMICO-FARMACEUTICE)	10
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 15, 12 October 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 134196e, SARBU, CONSTANTIN ET AL.: "Preparation of 1-(p-chlorobenzoyl)-3-(2-(dipropylamino)et hyl)-5-methoxy-2-methylindole hydrochloride hydrate" XP002014388 * RN 87869-25-8 * see abstract & RO, A, 90 049	10, 19
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 11, 15 September 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 107063v, SARBU, C. ET AL.: "New indole derivatives ..." XP002014389 * RN 74509-88-9 * see abstract & REV. ROUM. CHIM., vol. 25, no. 2, - 1980 pages 245-251, --- -/--	10, 19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No  
PCT/FR 96/00959

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 1, 4 July 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 228x, HUFFMANN, JOHN W. ET AL.: "Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles" XP002014390 * RN 155471-11-7, -10-6, -09-3, -08-2 * see abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 4, no. 4, - 1994 pages 563-566, ---	13
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 3, - 1991 WASHINGTON US, pages 1099-1110, XP002014382 MALCOLM R. BELL ET AL.: "Antinociceptive (aminoalkyl)indoles" * whole document *	12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 5, 5 August 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 41785w, PACHECO, MARY ET AL.: "Aminoalkylindoles: action on specific G-protein-linked receptors" XP002014391 * RN 134959-64-1, -50-5, -49-2 * see abstract & J. PHARMACOL. EXP. THER. , vol. 257, no. 1, - 1991 pages 170-183, ---	12
X	US, A, 4 973 587 (STERLING DRUG INC.) 27 November 1990 * whole document *	13
X	US, A, 5 081 122 (STERLING DRUG INC.) 14 January 1992 * whole document *	15
X	US, A, 5 013 837 (STERLING DRUG INC.) 7 May 1991 cited in the application * whole document *	11-13
A	EP, A, 0 444 451 (STERLING DRUG INC.) 4 September 1991 cited in the application see claims --- -/--	15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. al Application No

PCT/FR 96/00959

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 17, 22 April 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232174s, D'AMBRA, THOMAS E. ET AL.: "C-attached aminoalkylindoles: potent cannabinoid mimetics" XP002014392 * RN 174500-35-7 * see abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 1, - 1996 pages 17-22,	12,19
P,X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 3, 17 July 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 25542z, PERTWEE, ROGER ET AL.: "AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist" XP002014393 * RN 164178-33-0 * see abstract & LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, - 1995	12
P,X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 10, - 10 May 1996 WASHINGTON US, pages 1967-1974, XP002014383 KOICHIRO YAMADA ET AL.: "(Aminoalkyl)indole isothiocyanates as ..." * whole document *	12,19
P,X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 16, - 4 August 1995 WASHINGTON US, pages 3094-3105, XP002014384 MICHAEL A. EISSENSTAT ET AL.: "Aminoalkylindoles: structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics" * whole document *	12,13,19
P,A	--- FEBS LETTERS, vol. 369, - 7 August 1995 pages 177-188, XP002014394 J.-M. DEROCC ET AL.: "Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations" * whole document *	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 96/00959

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims searched incompletely: 10, 12-17
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 96/00959

The high number of theoretically conceivable compounds under independent claims 10 and 12 to 17 does not allow for through search, as that search might not be economically agreeable (cf. Articles 6, 15, and PCT Rule 33; cf. Directives concerning examination, B III 2.1).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/FR 96/00959

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4973587	27-11-90	NONE	
US-A-5081122	14-01-92	NONE	
US-A-5013837	07-05-91	AT-T- 133663	15-02-96
		AU-B- 643757	25-11-93
		AU-A- 7266991	12-09-91
		CA-A- 2036307	09-09-91
		DE-D- 69116705	14-03-96
		DE-T- 69116705	26-09-96
		EP-A- 0445781	11-09-91
		ES-T- 2082872	01-04-96
		FI-B- 95369	13-10-95
		IL-A- 97426	31-03-96
		JP-A- 4235164	24-08-92
		NO-B- 179612	05-08-96
EP-A-444451	04-09-91	US-A- 5068234	26-11-91
		AU-B- 638795	08-07-93
		AU-A- 7122291	29-08-91
		CA-A- 2035711	27-08-91
		IL-A- 97313	31-07-95
		IL-A- 110447	31-03-96
		JP-A- 7041475	10-02-95
		NO-B- 177006	27-03-95
		US-A- 5324737	28-06-94

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No  
PCT/FR 96/00959

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D209/12 A61K31/40 C07D209/16 C07D498/06 C07D471/06 C07D209/08		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 7, 14 Février 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 71070e, KAMINSKI, N.E.: "Evidence for a cannabinoid receptor in immunomodulation by cannabinoid compounds" XP002014386 voir abrégé & ADV. EXP. MED. BIOL., vol. 335, - 1993 pages 115-120, --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 26 Septembre 1996		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03.10.96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Van Bijlen, H

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No  
PCT/FR 96/00959

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 1, - 1992 WASHINGTON US, pages 124-135, XP002014381 THOMAS E.D'AMBRA ET AL.: "Conformationally restrained analogues of pravadoline: ..." * document complet *	10-14
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 99, no. 25, 19 Décembre 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 212416j, SARBU, CONSTANTIN ET AL.: "2-Methyl-3-ethylindole derivatives" XP002014387 * RN 87572-40-5 * voir abrégé & RO, A, 77 049 (INSTITUTUL DE CERCETARI CHIMICO-FARMACEUTICE)	10
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 15, 12 Octobre 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 134196e, SARBU, CONSTANTIN ET AL.: "Preparation of 1-(p-chlorobenzoyl)-3-(2-(dipropylamino)et hyl)-5-methoxy-2-methylindole hydrochloride hydrate" XP002014388 * RN 87869-25-8 * voir abrégé & RO, A, 90 049	10, 19
X	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 93, no. 11, 15 Septembre 1980 Columbus, Ohio, US; abstract no. 107063v, SARBU, C. ET AL.: "New indole derivatives ..." XP002014389 * RN 74509-88-9 * voir abrégé & REV. ROUM. CHIM., vol. 25, no. 2, - 1980 pages 245-251, --- -/--	10, 19

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dém. Internationale No  
PCT/FR 96/00959

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 1, 4 Juillet 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 228x, HUFFMANN,JOHN W. ET AL.: "Design,synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles" XP002014390 * RN 155471-11-7, -10-6, -09-3,-08-2 * voir abrégé &amp; BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 4, no. 4, - 1994 pages 563-566,</p>	13
X	<p>--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 3, - 1991 WASHINGTON US, pages 1099-1110, XP002014382 MALCOLM R. BELL ET AL.: "Antinociceptive (aminoalkyl)indoles" * document complet *</p>	12
X	<p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 5, 5 Août 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 41785w, PACHECO,MARY ET AL.: "Aminoalkylindoles: action on specific G-protein-linked receptors" XP002014391 * RN 134959-64-1, -50-5, -49-2 * voir abrégé &amp; J. PHARMACOL. EXP. THER. , vol. 257, no. 1, - 1991 pages 170-183,</p>	12
X	<p>--- US,A,4 973 587 (STERLING DRUG INC.) 27 Novembre 1990 * document complet *</p>	13
X	<p>--- US,A,5 081 122 (STERLING DRUG INC.) 14 Janvier 1992 * document complet *</p>	15
X	<p>--- US,A,5 013 837 (STERLING DRUG INC.) 7 Mai 1991 cité dans la demande * document complet *</p>	11-13
A	<p>--- EP,A,0 444 451 (STERLING DRUG INC.) 4 Septembre 1991 cité dans la demande voir revendications --- -/--</p>	15

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No  
PCT/FR 96/00959

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 17, 22 Avril 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 232174s, D'AMBRA, THOMAS E. ET AL.: "C-attached aminoalkylindoles: potent cannabinoid mimetics" XP002014392 * RN 174500-35-7 * voir abrégé &amp; BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 1, - 1996 pages 17-22,</p>	12,19
P,X	<p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 3, 17 Juillet 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 25542z, PERTWEE, ROGER ET AL.: "AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist" XP002014393 * RN 164178-33-0 * voir abrégé &amp; LIFE SCI., vol. 56, no. 23/24, - 1995</p>	12
P,X	<p>--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, no. 10, - 10 Mai 1996 WASHINGTON US, pages 1967-1974, XP002014383 KOICHIRO YAMADA ET AL.: "(Aminoalkyl)indole isothiocyanates as ..." * document complet *</p>	12,19
P,X	<p>--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 38, no. 16, - 4 Août 1995 WASHINGTON US, pages 3094-3105, XP002014384 MICHAEL A. EISSENSTAT ET AL.: "Aminoalkylindoles: structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics" * document complet *</p>	12,13,19
P,A	<p>--- FEBS LETTERS, vol. 369, - 7 Août 1995 pages 177-188, XP002014394 J.-M. DEROcq ET AL.: "Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations" * document complet *</p>	1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)



**Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°<sup>s</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
**Recherche incomplète sur les revendications 10, 12-17**  
**Voir Annexe**
2. ☐ Les revendications n°<sup>s</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions présentes pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°<sup>s</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

**Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°<sup>s</sup>:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°<sup>s</sup>:

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR PCT/ISA/

Le nombre élevé de composés théoriquement concevables compris sous les revendications indépendantes 10 et 12 à 17 empêche une recherche complète qui ne serait pas économiquement justifiée (cfr. Arts. 6, 15 et Règle 33 PCT; voir Directives relatives à l'examen B III 2.1 ).

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dém. Internationale No  
PCT/FR 96/00959

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4973587	27-11-90	AUCUN	
US-A-5081122	14-01-92	AUCUN	
US-A-5013837	07-05-91	AT-T- 133663 AU-B- 643757 AU-A- 7266991 CA-A- 2036307 DE-D- 69116705 DE-T- 69116705 EP-A- 0445781 ES-T- 2082872 FI-B- 95369 IL-A- 97426 JP-A- 4235164 NO-B- 179612	15-02-96 25-11-93 12-09-91 09-09-91 14-03-96 26-09-96 11-09-91 01-04-96 13-10-95 31-03-96 24-08-92 05-08-96
EP-A-444451	04-09-91	US-A- 5068234 AU-B- 638795 AU-A- 7122291 CA-A- 2035711 IL-A- 97313 IL-A- 110447 JP-A- 7041475 NO-B- 177006 US-A- 5324737	26-11-91 08-07-93 29-08-91 27-08-91 31-07-95 31-03-96 10-02-95 27-03-95 28-06-94

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demi Internationale No  
PCT/FR 96/00959

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4973587	27-11-90	AUCUN	
US-A-5081122	14-01-92	AUCUN	
US-A-5013837	07-05-91	AT-T- 133663 AU-B- 643757 AU-A- 7266991 CA-A- 2036307 DE-D- 69116705 DE-T- 69116705 EP-A- 0445781 ES-T- 2082872 FI-B- 95369 IL-A- 97426 JP-A- 4235164 NO-B- 179612	15-02-96 25-11-93 12-09-91 09-09-91 14-03-96 26-09-96 11-09-91 01-04-96 13-10-95 31-03-96 24-08-92 05-08-96
EP-A-444451	04-09-91	US-A- 5068234 AU-B- 638795 AU-A- 7122291 CA-A- 2035711 IL-A- 97313 IL-A- 110447 JP-A- 7041475 NO-B- 177006 US-A- 5324737	26-11-91 08-07-93 29-08-91 27-08-91 31-07-95 31-03-96 10-02-95 27-03-95 28-06-94

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**CB2 Receptor agonist compounds**

Patent Number: ☐ [US6013648](#)

Publication date: 2000-01-11

Inventor(s): BARTH FRANCIS (FR); CASELLAS PIERRE (FR); CONGY CHRISTIAN (FR); OUSTRIC DIDIER (FR); RINALDI MURIELLE (FR); PHILION RICHARD E (US); BELL MALCOLM R (US); D AMBRA THOMAS E (US)

Applicant(s): SANOFI SA (FR)

Requested Patent: ☐ [WO9700860](#)

Application Number: US19970995902 19971222

Priority Number(s): FR19950007438 19950621

IPC Classification: A61K31/405; A61K31/535; C07D209/12; C07D413/06

EC Classification: [A61K31/404](#), [A61K31/5355](#), [A61K31/538](#)

Equivalents: [AU6363296](#), ☐ [AU717858](#), [BR9608640](#), [CA2225379](#), [CN1192732](#), ☐ [CZ292630](#), [CZ9704143](#), [DE69616056D](#), [DE69616056T](#), [DK833818T](#), ☐ [EE9700345](#), ☐ [EP0833818](#) ([WO9700860](#)), [B1](#), [ES2165986T](#), ☐ [FR2735774](#), [HK1005093](#), [HU9900019](#), [JP11507937T](#), [JP3417566B2](#), [NO975989](#), [NZ312161](#), ☐ [PL185598B](#), [PL324185](#), ☐ [RU2200736](#), [SK173597](#), ☐ [SK283660B](#), ☐ [TR9701660T](#)

**Abstract**

The use of human CB2 receptor-specific agonists of formula (I) or (I') for preparing immunomodulating drugs is disclosed. In formulae (I) and (I'), R1 is a group selected from -CH2CHR10NR6R11, -(CH2)2NR'6R'11, -CHR9CH2NR'6R'11, -(CH2)nZ and -COR8; R'1 is a -CH2CHR10NR6R11 or -(CH2)2NR'6R'11 group; R2 and R'2 are hydrogen, halogen or C1-4 alkyl; R3 is hydrogen, C1-4 alkyl or a group selected from -CH2CHR10NR6R11, -(CH2)2NR'6R'11 and -COR8; R'3 is a =CR6R8 group; R4 has one of the meanings given for R5 or is a -COR8 group; R5 is hydrogen, C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, a halogen atom, a CF3 group, an OCF3 group or C1-4 alkylthio; R'5 has one of the meanings given for R5 and is in the 5 or 6 position of the indene ring; R6 is hydrogen or C1-4 alkyl; R'6 is C1-4 alkyl; R7 has one of the meanings given for R5 or R7 and R9 together form a -Y-CH2- group attached to the indole ring in the 7 position by a group Y; R8 is phenyl substituted one to four times by a substituent selected from halogen, C1-4 alkyl or C1-4 alkoxy; a polycyclic ring selected from naphth-1-yl, naphth-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-1-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphth-5-yl, anthryl, benzofuryl, benzothien-2-yl, benzothien-3-yl, 2-, 3-, 4- or 8-quinolyl, said polycyclic rings optionally being substituted once or twice by a substituent selected from C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy, C1-4 alkylthio, halogen, cyano, hydroxyl, trifluoromethyl and imidazol-1-yl; R10 and R11 together are a group selected from -CH2-O-CH2-CR12R13- and -(CH2)p-CR12R13-, wherein the carbon atom substituted by R12 and R13 is attached to the nitrogen atom; R'11 is C1-4 alkyl; or R'11 and R'6, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a group selected from morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperidin-1-yl and pyrrolidin-1-yl; each of R12 and R13 is independently hydrogen or C1-4 alkyl; n is 2, 3, 4 or 5; p is 2 or 3; Z is a methyl group or a halogen atom; and Y is a methylene group or an oxygen atom.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

